

DIE AUSSCHIEDUNG VON
ZYKLISCHEM ADENOSINMONOPHOSPHAT
IM URIN
WÄHREND EINES
LANGFRISTIGEN AUFENTHALTES
IM GESTEUERTEN KLIMA

Norbert Krämer

1976

Dissertations- und Fotodruck Anneliese SCHUBERT
8 München 5 • Corneliusstraße 21 • Tel.: 268177

Aus dem Institut für Medizinische Balneologie und Klimatologie
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. H. Drexel

DIE AUSSCHIEDUNG VON ZYKLISCHEM ADENOSINMONOPHOSPHAT IM URIN
WÄHREND EINES LANGFRISTIGEN AUFENTHALTES IM GESTEUERTEN KLIMA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Norbert Krämer
aus
München
Jahr
1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Dipl.-Phys.K.Dirnagl

Mitberichterstatter: Prof.Dr.H.Drexel

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2.Dezember 1976



Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

1.	EINLEITUNG	6
1.1.	Wetter und Klima	6
1.2.	Untersuchungsmöglichkeiten	6
1.3.	Problemstellung	7
2.	LITERATURÜBERSICHT	9
2.1.	cAMP als second messenger	9
2.2.	extrazelluläres cAMP	10
2.2.1.	physiologische Abhängigkeiten	10
2.2.2.	hormonale Abhängigkeiten	12
2.2.3.	Gesamtbeurteilung von Abhängigkeiten	16
2.3.	Urinvolumen	16
2.4.	Kreatinin	17
3.	METHODIK	18
3.1.	allgemeine Methodik	18
3.1.1.	Versuchsdauer und Versuchspersonen	18
3.1.2.	Raum-, Ernährungs- und Klimabedingungen	18
3.1.3.	Tagesablauf, Urinsammelperioden	19
3.2.	spezielle Methodik	21
3.2.1.	Vorbereitung zur cAMP-Bestimmung	21
3.2.2.	Radioisotopenverdünnung, Proteinbindungsmethode	21
3.2.3.	praktisches Vorgehen	22
4.	ERGEBNISSE	24
4.1.	cAMP-Konzentration, cAMP-Rate, Urin- und Kreatinin-Rate	24
4.2.	Beschreibung der Kurvenverläufe	25
4.2.1.	cAMP-Konzentration	25
4.2.2.	cAMP-Rate	25
4.3.	Mittelwert, Standardabweichung, Amplitude	26
4.4.	Kurventypen	26
4.5.	Übereinstimmung der VPs im Kurvenverlauf	29
4.6.	Korrelationsanalyse	30
4.7.	Varianzanalyse	32
4.8.	Ermittlung eines Klimaeinflusses	34

5.	DISKUSSION	37
5.1.	Zuverlässigkeit der Interpretation	37
5.2.	Erörterung der Versuchsbedingungen	37
5.3.	Mittelwert, Amplitude	40
5.4.	Tagesgang	40
5.5.	Übereinstimmung der VPs im Kurvenverlauf	41
5.6.	Varianzanalyse	42
5.7.	Klimaeinfluß	43
6.	ZUSAMMENFASSUNG	46
7.	LITERATURVERZEICHNIS	48
8.	ANHANG	54
	Danksagung	70
	Lebenslauf	71

1. Einleitung

1.1. Wetter und Klima

Wetter und Klima sind Bestandteile unseres Lebensraumes. Dabei müssen wir uns im klaren sein, daß diese nur einen sehr schmalen Sektor der mannigfaltigen Beziehungen der Organismen zur Umwelt ausmachen. Es ist daher äußerst schwierig, den Einfluß der Atmosphäre auf den Menschen mit einiger Sicherheit zu erfassen (Thams 68).

Schon Hippokrates hatte den Einfluß des Wetters auf den Organismus erkannt und dies in seiner Schrift "über Wasser, Luft und Boden" niedergelegt. Erste systematische Untersuchungen über das Klima stellten Pasteur und auch Pettenkofer an, doch obgleich bis zum heutigen Tag viel Wissen zusammengetragen worden ist, stehen noch viele Fragen offen.

Zunächst erscheint es notwendig, die beiden bereits erwähnten meteorologischen Begriffe zu erläutern. Das Wetter beschreibt den augenblicklichen Zustand in der Atmosphäre eines bestimmten Gebietes, unter Klima versteht man den mittleren Ablauf des Wetters als komplexe Erscheinung (Aurbach 4).

Ausschlaggebend für die Beurteilung einer klimatischen Gegebenheit sind also weniger Mittel- und Extremwerte, sondern vielmehr die Größe der Schwankungen, die Streuung der einzelnen Wetterelemente. Das Klima wird folglich nicht charakterisiert durch Einzelfaktoren wie Luftdruck, -temperatur, -feuchte, -elektrizität, Windstärke, Sonnenscheindauer oder -intensität, sondern durch das Zusammenspiel, den Akkord (Linke 39) dieser meteorologischen Faktoren (Amelung 3).

1.2. Untersuchungsmöglichkeiten

Um nun die Wirkung des atmosphärischen Umweltmilieus auf biologische Systeme zu analysieren stehen im wesentlichen zwei methodische Wege zur Wahl. Entweder untersucht man die Akkordwirkung einzelner Wetterphasen auf den Organismus (de Rudder 57, Brezowsky 11), oder man unternimmt den Versuch einer Korrelationsermittlung zwischen definierter Veränderung von meteorolo-

logischen Einzelementen und bestimmten Lebensveränderungen bei Konstanz der übrigen meteorologischen Elemente.

Da das Temperatur-Feuchte Milieu den stärksten biotropen Reiz darstellt (Ungeheuer 71), und die effektive Temperatur (das Zusammenspiel von Lufttemperatur, -feuchtigkeit und -bewegung) als Richtgröße für die klimatische Raumbehaglichkeit gilt, scheint für raumklimatische Messungen der zweitgenannte Weg der günstigere zu sein. Dieser Weg wurde beim Klimakammerversuch 1973, von dem im folgenden die Rede sein wird, am Institut für Medizinische Balneologie und Klimatologie der Universität München beschritten. In diesem Institut wurden früher bereits 2 Klimakammerversuche durchgeführt (1969 und 1971). Damals standen vorwiegend methodische Schwierigkeiten sowie eine Reihe von anderen Störfaktoren im Vordergrund, die es aus dem Weg zu räumen galt, um einen klar umrissenen Versuchsablauf zu gewährleisten; denn es war selbstverständlich, daß nur bis ins letzte Detail normierte Versuchsbedingungen einen Vergleich gewonnener Ergebnisse zulassen würden, um so die einzelnen diesbezüglichen Arbeiten später besser koordinieren zu können. Schließlich wurde größter Wert auf eine präzise Einstellung der klimatischen Faktoren gelegt, wobei es sich als vorteilhaft erwies, die Temperatur und Feuchtigkeit im Bioklimaraum selbst absolut konstant zu halten und eventuelle, genau definierte Klimareize ausschließlich in einem Nebenraum zur Wirkung kommen zu lassen.

1.3. Problemstellung

Es stellten sich folgende Fragen:

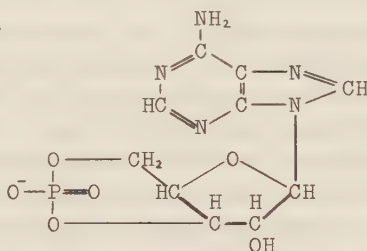
- a) ist es möglich, einen Einfluß des Klimas auf den menschlichen Organismus festzustellen, indem sich gesunde Probanden langfristig in einem konstant klimatisierten Raum aufhalten und intermittierend kurzfristig sogenannten Klimareizen (bedingt durch Temperatur- und Feuchtigkeitsänderung) ausgesetzt sind, und
- b) bestehen Zusammenhänge zwischen diesem künstlichen Klima und zyklischem Adenosinmonophosphat (im folgenden immer durch cAMP abgekürzt) im Urin.

Seit einigen Jahren ist bekannt, daß cAMP zahlreiche Hormonwirkungen vermittelt, ja man kann sagen, daß praktisch überall, wo endokrine Regulation wirksam wird, cAMP beteiligt ist. Da eine Abhängigkeit der cAMP-Ausscheidung im Urin beim Menschen vom atmosphärischen Umweltmilieu bislang noch nicht untersucht und langfristige Beobachtungen über das cAMP noch kaum angestellt wurden, soll vorliegende Arbeit dieses Problem abhandeln. Darüber hinaus finden bei meinen Darlegungen auch das Urinvolumen und die Kreatininmenge Berücksichtigung.

2. LITERATURÜBERSICHT

Im Jahr 1957 entdeckten Sutherland und Rall (62), daß die Glykogenolyse in Leberhomogenaten (stimuliert durch Adrenalin und Glukagon) in vitro durch die vermehrte Bildung einer hitzestabilen kleinmolekularen Substanz beschleunigt wurde. Diese Substanz wurde bald isoliert und als cAMP identifiziert. Im Jahre 1962 konnte es Butcher (16) erstmals im Urin nachweisen.

Abb.1: zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP)



2.1. cAMP als second messenger

In der Zeit seit der Entdeckung von cAMP wurde diese Substanz in praktisch allen Körpergeweben nachgewiesen und, was für die Endokrinologie von eminenter Bedeutung ist, als Überträgerstoff vieler Hormonwirkungen erkannt. Zahlreiche Hormone nämlich (auch first messenger genannt) bewirken eine Veränderung des intrazellulären cAMP-Gehalts, indem sie ein streng spezifisches Enzym, die Adenylzyklase, aktivieren; denn diese katalysiert die cAMP-Bildung aus Adenosintriphosphat, während Phosphodiesterase das cAMP durch Bildung von 5'-AMP inaktiviert (Sutherland 63). Methylxanthine, auch Chlorpromazin und Papaverin, hemmen den Abbau von cAMP, das sich unter der Wirkung dieser Stoffe in der Zelle also anhäuft; dadurch kommt es zur Potenzierung der Wirkungen von Hormonen, die die Adenylzyklase stimulieren (Burgi 15, Takahashi 66). Als weiterer regulierender Faktor kommt die Ausscheidung des cAMP's in den Extrazellular-

raum in Betracht, die wahrscheinlich das Ende seiner Stoffwechselaktivität bedeutet. Mechanismen des transzellulären Transports konnten bislang jedoch noch nicht festgestellt werden. Da Untersuchungen über Beziehungen zwischen dem cAMP-Spiegel im Intra- und im Extrazellulärraum noch ausstehen, kann nicht ohne weiteres angenommen werden, daß der cAMP-Spiegel ein Spiegelbild der intrazellulären cAMP-Aktivität aufgrund von Hormonwirkungen darstellt.

Das cAMP übernimmt also die Aufgabe, die Wirkung des jeweiligen Hormons in den physiologischen, biologischen und biochemischen Prozessen weiter zu vermitteln; so erklärt sich der Name "second messenger". Die besprochenen Vorgänge erfolgen über Enzymaktivierung, Permeabilitätsänderung der Zellmembran, Freisetzung von biologischen Aminen oder etwa vermehrter Synthese von Makromolekülen. So bewirkt die Aktivierung von cAMP durch entsprechende Hormone beispielsweise im Fettgewebe vermehrte Lipolyse, im Pankreas Insulinproduktion, in der Plazenta Sekretion von Choriongonadotropin, in der Nebenniere wie auch im Corpus luteum, Ovar und Hoden Steroidgenese und in der Leber vermehrte Glukoneogenese (15,17,32,40,64). In jüngster Zeit wurde cAMP gar als molekulare Grundlage von Gedächtnisvorgängen angesehen (Müller 45).

Anläßlich der Arbeiten über dieses second messenger Prinzip, "for his discoveries concerning the mechanisms of the action of hormones", wurde E.W.Sutherland im Jahre 1971 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet (Ware 72).

2.2. extrazelluläres cAMP

2.2.1. physiologische Abhängigkeiten

Broadus (12) und Kaminsky (35) registrierten cAMP-Plasmakonzentrationen von 10 - 25 nanomol, der cAMP-Gehalt im Urin wird angegeben mit

- 1,8- 9 mikromol/Std,
- 75 - 375 nanomol/Std und
- 1,5- 5 mikromol/g Kreatinin.

Im Gegensatz zu anderen Autoren (66,67) fand Broadus (12) eine relativ große Streuung der cAMP-Werte im Urin, seine Mittelwerte stimmten jedoch gut überein. Mit Hilfe von Tritium-markiertem cAMP konnte er zeigen, daß sich cAMP (wie auch zyklisches Guanosinmonophosphat, ein in seiner biologischen Rolle noch weitgehend unbekanntes weiteres Nukleotid) im Plasma in einem dynamischen steady state befindet, an kein Protein gebunden ist und somit frei filtriert wird. Die ermittelte Halbwertszeit beträgt ca. 30 Minuten, doch erscheint nicht einmal 20% von markiertem cAMP im Urin. Broadus (13) macht den Leberstoffwechsel für diese rasche extrarenale cAMP-Clearance verantwortlich. Weiterhin war die spezifische Aktivität des markierten cAMP's im Urin deutlich geringer als im Plasma, so daß die Niere einen nicht unerheblichen Beitrag zur cAMP-Ausscheidung leistete; dieser betrug im Durchschnitt 39% - bei einer großen Schwankungsbreite von Versuchsperson zu Versuchsperson. So stammt also das cAMP im Urin zu 1/2 bis zu 2/3 aus dem Plasma durch glomeruläre Filtration und der Rest von der Niere, der im wesentlichen vom Parathormon abhängig ist (s.u.).

Verschiedene Autoren (22,49,52,67) untersuchten die cAMP-Ausscheidung in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht, ohne eine positive Beziehung herstellen zu können. August (5) bezog die 24 Std.-Ausscheidung auf einen Quadratmeter Körperoberfläche mit selbigem Ergebnis, doch unter Bezugnahme auf Kreatinin stellte er und Tsang (70) im Gegensatz zu Murad (48) fest, daß Kinder umgekehrt proportional ihrem Alter höhere cAMP-Mengen ausscheiden. Untersuchungen an Ratten (33,46) zeigten ähnliche Verhältnisse. Broadus (14) wie auch Sagel (59) schlagen vor, bei cAMP-Messungen in Serienurinen von Einzelpersonen den Bezug zum Kreatinin herzustellen, sollten aber mehrere Versuchspersonen untereinander verglichen werden, müßte dieselbe Muskelmasse, körperliche Aktivität und auch glomeruläre Filtrationsrate angenommen werden (Szadkowski 65).

Eccleston (24) konnte zeigen, daß körperliche Anstrengung in Form einer Wanderung über 10 Meilen eine Verdopplung der 24-Std cAMP-Ausscheidung im Urin nach sich zog, doch beobachtete Williams (73) nur eine geringfügig erhöhte cAMP-Ausscheidung nach körperlicher Aktivität.

Unbeeinflusst von sportlichen Leistungen eruierte Murad (47) einen Tagesgang mit einem Gipfel in den Nachmittagsstunden, in einer späteren Veröffentlichung (48) global erhöhte Werte tagsüber (7 bis 21 Uhr). Sagel (59) hingegen fand bei periodischen 3 Std-Messungen die höchsten Werte im Zeitraum zwischen 9 und 12 Uhr, einen weiteren, kleineren Gipfel zwischen 0 und 3 Uhr und die niedrigsten Werte zwischen 18 und 21 Uhr. Barlow (8) verzeichnete in seinen Analysen überhaupt keinen Tagesgang. Die neuesten Angaben bezüglich eines Circadianrhythmus stammen von Stone (61). Zeitlich gibt er das cAMP-Ausscheidungsmaximum um 15 bis 21 Uhr (wobei allerdings manche seiner Probanden ihr Maximum um 12, andere um 0 Uhr hatten) und das Minimum um 6 bis 9 Uhr an. Seine Untersuchungen befaßten sich aber in erster Linie mit dem Einfluß der Nahrung auf die cAMP-Ausscheidung, wobei drei Versuchsgruppen (eine fastend, eine normal essend und eine übermäßig essend) keine wesentlichen Unterschiede, lediglich geringgradig modifizierte Rhythmusänderungen, zeigten. Auffallend waren auch ihm äußerst starke Schwankungen der cAMP-Ausscheidung innerhalb eines größeren Zeitraumes.

2.2.2. hormonelle Abhängigkeiten

Zahlreiche Autoren (6,18,35,36,64,67,69,73) konstatierten, daß die Wirkung des Parathormons (PTH) an der Niere (Förderung der Phosphatausscheidung in den Tubuli) durch cAMP vermittelt wird. Exogen zugeführtes PTH vermag die cAMP-Ausscheidung im Urin stark zu erhöhen, noch bevor massiv Phosphat im Urin erscheint. Eine Dosierung von 200 mU PTH etwa führte bei Versuchen von Kaminsky (36) nach 30 Minuten zu einem cAMP-Plasma-Konzentrationsanstieg auf das 4-fache, während der cAMP-Gehalt im Urin auf das 40-fache stieg (bei einer viel höheren renalen Clearance des cAMP's als der des Inulins). Bereits 2,5 mU PTH/kg/min führen zu einem faßbaren cAMP-Anstieg im Urin; erst bei Dosierungen von über 40 mU PTH/kg/min erhöht sich auch der cAMP-Gehalt im Plasma, wobei die cAMP-Ausscheidung im Urin dann schon auf das 5-fache gestiegen ist. Calciumchlorid-Infusionen haben eine verminderte cAMP-Ausscheidung zur Folge (durch phy-

siologische PTH-Ausschaltung), während umgekehrt Äthylendiamintetraacetat zu einem cAMP-Anstieg im Urin führt (Calcium-bindend). Der starke cAMP-Anstieg im Urin ist also durch die direkte Wirkung des PTH's auf das Adenylzyklase-System in der Nierenrinde bedingt (Sutherland 64). Da PTH möglicherweise bis zu 45% für den cAMP-Gehalt im Urin verantwortlich ist (Taylor 67), folgerte Broadus (14), daß Hormone, welche ihre Wirkung auf extrarenale Adenylzyklase-Systeme ausüben (s.u.), nur eine untergeordnete Rolle hinsichtlich des cAMP-Gehalts im Urin spielen. Der tatsächliche Beitrag des PTH's zur basalen cAMP-Exkretionsrate ist allerdings weitgehend unbekannt (36,64,67). Daß auch endogenes PTH die cAMP-Ausscheidung im Urin zu beeinflussen mag ist daran ersichtlich, daß Patienten mit Hyperparathyreoidismus (36,50,60,70) vermehrt, Patienten mit Hypoparathyreoidismus (1,19,47,67) vermindert cAMP ausscheiden. Parathyreoidektomie bei erstgenanntem Patientengut reduzierte die cAMP-Ausscheidung sofort auf normale Werte (22,36). Zur Differentialdiagnostik dieser Erkrankungen leistete Neelon (50) einen Beitrag mit der Berechnung, daß 91% von 65 Kontrollpersonen ein x hatten kleiner als 11 und 91% von 24 Patienten mit Hyperparathyreoidismus ein x hatten größer als 12 ($x = 3,4$ mal mikromol cAMP/g Kreatinin minus mikromol cAMP/24 Std).

Dohan stellte in seinen differentialdiagnostischen Überlegungen hinsichtlich der Hypercalcämie fest, daß 13 von 18 Kontrollpersonen weniger als 7 mikromol cAMP/24 Std, 12 von 16 Patienten mit Hyperparathyreoidismus mehr als 7 und 8 von 10 Patienten mit Hypercalcämie weniger als 4 ausschieden. Zu ähnlichen Aussagen kamen Debacker (20) und Drezner (23). Chase (19) konnte zeigen, daß Patienten mit Pseudohypoparathyreoidismus selbst auf 300 mU PTH nicht mit einem cAMP-Anstieg im Urin reagierten, so daß bei diesen Patienten PTH offensichtlich keine erhöhte cAMP-Bildung in der Niere nach sich zog; ebenso war die basale cAMP-Exkretionsrate deutlich niedriger als diejenige von Kontrollpersonen; PTH zirkulierte in erhöhten Mengen im Plasma und verschwand erst bei 12 mg Calcium/100 ml. So konnten Chase und auch Fischer (25) folgern, daß dem Pseudohypoparathyreoidismus ein Mangel bzw. ein Fehlen einer PTH-spezifischen Adenylzyklase in der Niere zugrunde liegt. Damit war die Albright'sche Hypo-

these (2), nämlich die Resistenz gegenüber PTH, bewiesen und die PTH-refraktären Syndrome erklärt (6,43).

Neben PTH aktiviert auch Antidiuretisches Hormon (ADH) ein renales Adenylzyklase-System, welches im Mark lokalisiert ist (64,67). Eine mögliche Einflußnahme auf die cAMP-Ausscheidung im Urin wird jedoch unterschiedlich beurteilt. Takahashi (66) behauptete, daß ADH die cAMP-Ausscheidung erhöht, verstärkte Diurese dagegen (z.B. infolge Diabetes insipidus) vermindert. Hinsichtlich der Diureseregulation räumt er dem cAMP aber nur wenig Bedeutung ein, da Aminophyllin (Hemmung der intrazellulären cAMP-Inaktivierung) zwar zu verstärkter Diurese führt, die cAMP-Ausscheidung aber nur unwesentlich verringert. Andere Autoren (14,18,19,51,64,67,73) beobachteten keinerlei Abhängigkeit zwischen cAMP-Ausscheidung und Urinvolumen. Nur in unphysiologisch hohen Dosen nämlich vermag exogen zugeführtes ADH eine cAMP-Erhöhung im Urin zu bewirken; so führten 5 mU ADH/kg/min zu einer 10-fachen Osmolaritätserhöhung ohne meßbare cAMP-Veränderung (11). Offenbar hat ADH also tatsächlich keinen Einfluß auf die cAMP-Ausscheidung im Urin, doch konnte bisher niemand eine Erklärung für die unterschiedlichen Effekte von PTH und ADH geben. Unabhängig von ADH konnte Owen (51) selbst unter extremen Schwankungen der Diurese auch keine signifikante Korrelation mit der cAMP-Ausscheidung im Urin ermitteln. Das Urinvolumen gehört also nicht zu den physiologischen Faktoren, die für die cAMP-Ausscheidung im Urin von Bedeutung sind. Auf der Suche nach extrarenalen Quellen des cAMP's im Urin registrierten mehrere Autoren (10,13,16,33,35,38,73), daß Glukagon die cAMP-Ausscheidung erhöht. Bei den Untersuchungen von Broadus (13) beispielsweise erhöhten 200 nanogramm Glukagon/kg/min den cAMP-Plasma- und Urinspiegel auf das 30-fache, so daß allein reine glomeruläre Filtration den cAMP-Anstieg im Urin bedingte. Der Effekt von physiologischen Mengen Glukagon auf die cAMP-Ausscheidung aber kann vernachlässigt werden (Chase 18). Ob endogen zirkulierendes Glukagon den cAMP-Spiegel zu beeinflussen vermag ist unbekannt. Insulin hat keine Auswirkung auf die basale cAMP-Exkretionsrate, Hypoglykämie erhöht diese zu einem gewissen Grad (Broadus 13). Weiterhin beeinflussen Katecholamine den cAMP-Plasma- und Urinspiegel (7,9,31,64,73). Isoproterenol bzw. Norepinephrin in Kombination mit dem alpha-Blocker Phentolamin führt zu einem

cAMP-Anstieg im Urin, der allerdings nicht ganz dem cAMP-Plasma-Anstieg entspricht; Norepinephrin in Kombination mit dem beta-Blocker Propranolol hat keinen Effekt auf die cAMP-Ausscheidung (Ball 7). Hamet (31) untersuchte Patienten mit labilem Hochdruck (WHO), eine Erkrankung, die bei aufrechter Körperhaltung häufig mit beta-adrenerger Hyperaktivität und erhöhter Reninsekretion einhergeht. Bei diesen Patienten stieg die cAMP-Ausscheidung beim Stehen im Vergleich zum Liegen um 36%. Bernstein (10) prüfte die cAMP-Ausscheidung nach subkutaner Injektion von Epinephrin und fand bei Kontrollpersonen eine Verdopplung, bei Patienten mit Asthma bronchiale keine Wirkung; nach beta-adrenerger Stimulation wird hierbei also anscheinend unzureichend cAMP gebildet. Murihead (46) konnte zeigen, daß an Kälte (4 Grad C) gewöhnte Ratten (erhöhter Noradrenalin-Spiegel!) erheblich mehr cAMP im Urin ausscheiden als solche an Wärme (27 Grad C) gewöhnte. Er kam jedoch zur Schlußfolgerung, daß die Steigerung des Metabolismus infolge Noradrenalin bei den kaltaklimatisierten Tieren nicht von einer Veränderung im Adenylzyklase-System herrührt. Der mögliche Einfluß von endogenen Katecholaminen auf den cAMP-Spiegel konnte bislang nicht erfaßt werden (Sutherland 64).

Broadus (14) beobachtete nach Infusionen von adrenocorticotropem Hormon eine leichte Erhöhung des cAMP-Plasma- und Urinspiegels, ein Effekt, den Chase (18) und Williams (73) als unbedeutend erachteten. Somatotropes Hormon scheint keinen Einfluß auf die cAMP-Ausscheidung im Urin auszuüben (Taylor 67), auch Hypophysektomie bei Ratten ändert nichts an der basalen cAMP-Exkretionsrate (Hardman 33). Hamadah (30), Menon (42) und Taylor (67) berichteten weiterhin von einem cAMP-Anstieg im Urin um ca. 30% zum ungefähren Zeitpunkt der Ovulation, eine Wirkung von Steroidhormonen, die auch ab der 30. Schwangerschaftswoche nachgewiesen werden konnte.

Patienten mit M. Basedow zeigten erhöhte cAMP-Mengen/g Kreatinin, was allerdings primär auf deren erniedrigte Kreatininwerte zurückzuführen war; denn die absolute cAMP-Ausscheidung lag nur bei männlichen Patienten über der Norm (Lin 37). Da Thyreotoxikosen meist mit Hypercalcämie einhergehen, ist die dabei auftretende hohe cAMP-Exkretionsrate womöglich auf PTH zurück-

zuführen (Rosen 56).

Heikinen (34) und Paul (52) berichten von erhöhten cAMP-Werten im Urin bei manischen, von erniedrigten bei psychotisch-depressiven Patienten (bei normalen cAMP-Konzentrationen im liquor cerebrospinalis: 5 bis 22 nanomol/100 ml). Eine Korrelation zwischen der cAMP-Ausscheidung und dem Urinvolumen bestand lediglich bei den manischen Patienten, Alter und Geschlecht spielten keine Rolle. Elektroschock-Therapie bei Patienten mit endogener Depression führte nach einer Latenzzeit von 2 Std zu einer Vervierfachung der cAMP-Tagesausscheidung (Hamadah 29, Moyes 44). Der Carboanhydrasehemmstoff Acetazolamid erhöht ganz massiv die cAMP-Ausscheidung bei Ratten (unabhängig vom Urinvolumen und Urin-ph Wert); er stimuliert nämlich eine in der Nierenrinde lokalisierte Adenylzyklase und ähnelt auch bezüglich der Phosphatausscheidung dem Bild nach PTH-Infusionen (Rodriguez 55). Patienten mit Niereninsuffizienz scheiden signifikant weniger cAMP als Kontrollpersonen aus (Taylor 67). Einflüsse von Psychopharmaka oder sonstigen Medikamenten wurden bisher in der Literatur nicht angegeben.

2.2.3. Gesamtbeurteilung von Abhängigkeiten

Zusammenfassend kam Sutherland (64) zur Feststellung, daß zahlreiche Aspekte, insbesondere Einflüsse auf die cAMP-Basalausscheidung, noch weitgehend unbekannt sind. Taylor (67) nimmt aufgrund der geringgradigen Veränderungen von Tag zu Tag an, daß die cAMP-Menge im Urin eine konstante Fraktion dessen ist, was an den verschiedenen Zellmembranen freigesetzt wird. Bis die Faktoren, die den Austritt von cAMP aus dem Intrazellularraum nach hormonaler Stimulation bewirken, bekannt sind, empfiehlt er, Änderungen der cAMP-Exkretion im Urin nur äußerst vorsichtig zu interpretieren.

2.3. Urinvolumen

Neben der Körpertemperatur ist die Harnausscheidung wohl die am häufigsten untersuchte Funktion des Menschen. Auf die diesbezügliche Literatur soll hier jedoch nicht eingegangen werden, erwähnt seien lediglich Normalwerte und Angaben zur Tagesperiodik:

Erwachsene scheiden im Durchschnitt 1253 ml/24 Std aus mit einer Streuung von 273 - 2233 ml/24 Std (VK = 39%).

Eine Tag-Nacht Periodizität ist seit langem bekannt. In den letzten diesbezüglichen Veröffentlichungen des Max-Planck Institutes für Verhaltensphysiologie (74) wird von einer auffallend großen Variabilität, von einem Tagesmaximum um 17 Uhr (13:30-20:30) und einem Tagesminimum um 5:30 Uhr (4:00-7:00) berichtet.

2.4. Kreatinin

Da wie vom Urinvolumen ebenfalls zweitrangig in dieser Arbeit von der Kreatininausscheidung die Rede sein soll, seien auch dazu die Normalwerte erwähnt:

Der Mittelwert beträgt 2,145 g/24 Std,
der Streubereich 1,071-3,219 g/24 Std (VK = 25%).

Das im Harn vorhandene Kreatinin ist endogenen Ursprungs. Schwankungen in der Ernährungsweise haben, solange sie innerhalb normaler Grenzen bleiben, keinen nennenswerten Einfluß auf die täglich ausgeschiedene Kreatininmenge. Ist die Dauer von Urinsammelperioden bekannt (wie in unserem Fall), so ist es nicht notwendig, Kreatinin als Bezugsgröße heranzuziehen, da es aufgrund seiner physiologischen Streubreite eine andere Meßgröße nur verzerren würde. Ein genaues Bild der glomerulären Filtration ergeben Kreatinin-Clearance Bestimmungen ohnedies nicht. Im übrigen sei an dieser Stelle auf eine Dissertationsarbeit vom Institut für Med. Balneologie und Klimatologie der Universität München (41) verwiesen, die eine Literaturübersicht für das Kreatinin im Urin gibt.

3. METHODIK

3.1. allgemeine Methodik

3.1.1. Versuchsdauer und Versuchspersonen

Vom 8. März (= Tag 01) bis zum 6. April 1973 (= Tag 30) hielten sich 3 Versuchspersonen (VPs) im Bioklimaraum des Instituts für Med. Balneologie und Klimatologie der Universität München auf. Als VPs, darunter der Autor dieser Arbeit, stellten sich 3 Medizinstudenten zur Verfügung, alle 23 Jahre alt, grob klinisch gesund und miteinander befreundet. VP1 wog 81 kg (pyknisch athletischer Habitus), VP2 66 kg (leptosomer Habitus) und VP3 64 kg (leptosom athletischer Habitus). Bekleidet waren wir vorwiegend mit kurzer Hose und leichtem Hemd.

3.1.2. Raum-, Ernährungs- und Klimabedingungen

Der Bioklimaraum hat eine Fläche von 15 qm und ist durch eine Schleuse zugänglich, von wo aus auch der Zugang zur Toilette möglich ist. Um den photoaktinischen Wirkungskomplex (Pfleiderer 55) und eventuelle psychische Eindrücke durch Beobachtung des Wetterablaufs als veränderlichen Faktor auszuschalten, waren die Fenster nach außen mit Jalousinen verschlossen. Entsprechend einem durchschnittlichen Sonnentag war der Raum von 6:45 bis 19:45 Uhr mit reflektiertem Licht von Xenonhochdrucklampen beleuchtet, in der Zeit von 19:45 bis etwa 23:00 Uhr mit Leuchtröhren. Elektromagnetische Strahlungen wurden mittels eines Faraday'schen Käfigs, der den Raum umgab, bis zum Dezimeterbereich abgeschirmt (elektrischer Wirkungskomplex). Die Luftionisation entsprach dem Außenklima, der Luftdruck dem atmosphärischen Druck (Seehöhe 550 m). Die heizbaren Wände waren mit bunten Ruffenvorhängen verdeckt, die Möblierung bestand aus 3 Betten, 3 Sesseln und 1 Tisch. Darüber hinaus standen ein Radio-, Fernseh- und Tonbandgerät zu unserer Verfügung. Kontakte zum Nebenraum, in dem sich ein Versuchsleiter aufhielt, waren durch eine abdeckbare Durchsicht mit Wechselsprechanlage möglich. Das Frühstück sowie Abendessen wurden in diesem Ne-

benraum eingenommen, wo auch, im Gegensatz zum Bioklimaraum, in dem während der ganzen Versuchsdauer ein völlig konstantes (also auch keine Tagesschwankungen!), subjektiv angenehmes Klima (23 Grad C, 65% rel. Feuchtigkeit) herrschte, eine etwaige Temperatur- und/oder Feuchteänderung auf unseren Organismus einwirken konnte. Diese Zeiten möglicher Klimaeinflüsse zwischen 8:30 und 9:30 bzw. 18:30 und 19:30 Uhr (Abb.2) wurden in der Vorstellung gewählt, daß ein berufstätiger Mensch zweimal täglich auf dem Weg zur und von der Arbeitsstätte einer Klimaänderung ausgesetzt ist und sich in der übrigen Zeit ohnehin in temperierten Räumen aufhält.

Tägliche Duschgelegenheiten hatten wir in einem weiteren Nebenraum (Duschdauer 15 min, Wassertemperatur 35 Grad C).

Neben ausgeglichener Kost wurde auf konstante Trinkmengen Wert gelegt; alle VPs tranken von

8:30 - 9:30 Uhr 3 Tassen Kaffee bzw. Tee und 1 Glas Saft, von

11:30 - 13:30 Uhr 2 Gläser Saft, von

14:30 - 17:30 Uhr 2 Tassen Kaffee bzw. Tee und ab

18:30 Uhr 3 Gläser Saft.

Mindestens 1 Stunde vor jeder totalen Blasenentleerung (s.u.) erfolgte demnach keine Flüssigkeitszufuhr. Auf Alkohol und Nikotin wurde verzichtet.

3.1.3. Tagesablauf, Urinsammelperioden

In 5 sog. Turns, die in etwa gleichmäßig auf den Tag verteilt waren und durchschnittlich 75 Minuten Zeit beanspruchten, wurden folgende Messungen vorgenommen:

- thermische Untersuchungen samt Wiedererwärmungsreaktion nach 60 Sekunden dauerndem definierten Kaltreiz (13 Grad C) am Fuß und Unterschenkel,
- Hautwiderstands- und Gasstoffwechseluntersuchungen,
- 7-malige Blutdruckmessung im Schellong'schen Stehversuch und
- Lidschlag- und Flimmerverschmelzungsfrequenz sowie Bewegungskordinationsbestimmung nach Belastung, die durch Radfahrerergometrie genau dosiert war (6 min bei 175 Watt).

Weiterhin wurde nachts mit Thermofühlern kontinuierlich die Rektaltemperatur gemessen.

Da dieser Klimakammerversuch also nicht ausschließlich Urinuntersuchungen dienen sollte, mußte ich mit nur 3 auswertbaren Urinsammelperioden vorlieb nehmen. Anhand des Schemas über den stereotypen Tagesablauf (Abb.3) ist ersichtlich, daß sich im

- Urin1 (Sammeldauer 14 Std) Änderungen der cAMP-Ausscheidung infolge eines Klimareizes am Vorabend, des Abendessens oder der Nachtruhe ergeben könnten, im
- Urin2 sich ein etwaiger Klimareiz während der Frühstückspause infolge der nur 3-stündigen Sammelperiode am deutlichsten widerspiegeln dürfte, der
- Urin4 wegen des dazwischenliegenden Mittagessens und Desserts für eine Auswertung nicht besonders günstig erschien und bei ihm daher lediglich das Volumen bestimmt wurde, und im
- Urin3 (Sammeldauer 4 Std) sich eben keine Klimaeinwirkungen äußern dürften (es sei denn langfristige) und die Teepause allein keine spezifischen Effekte erwarten läßt.

Mögliche Einflüsse der während der Turns ausgeführten Untersuchungen müssen zum einen wegen ihrer Komplexität und dürften zum anderen wegen ihrer Monotonie außer Acht gelassen werden.

3.2. spezielle Methodik

3.2.1. Vorbereitung zur cAMP-Bestimmung

Zu den im Tagesablauf genannten Zeiten wurde jeweils vollständig die Blase entleert und in Standzylindern gesammelt. Ein Versuchsleiter bestimmte daraufhin Volumen sowie Dichte und füllte kleine Urinmengen in mehrere Autoanalysergefäße ab, da neben cAMP noch weitere Substanzen gemessen werden sollten; dann wurde der abgefüllte Urin tiefgefroren und bis zur Bestimmung gelagert.

Im übrigen brauchten die Urinproben nach übereinstimmenden Angaben in der Literatur nicht vorbehandelt oder gereinigt werden; selbst bei 24 Std dauernder Lagerung bei Raumtemperatur konnte Gerbitz (27) keine Abnahme des cAMP-Spiegels gegenüber sofort tiefgefrorenen Proben feststellen.

3.2.2. Radioisotopenverdünnung und Proteinbindungsmethode

Nach Beendigung des Klimakammerversuches hatte ich Gelegenheit, mich im Biochemica Werk Tutzing der Boehringer Mannheim GmbH mit der Radioisotopenverdünnungsmethode vertraut zu machen, die dort von Wunderwald (75) einer Testkombination zur quantitativen Bestimmung von A-3:5-MP, cyclisch (Best.Nr.: 15289) zugrunde gelegt wurde. Aus einer Vielzahl von publizierten Meßprinzipien wurde der Proteinbindungstest nach Gilman (28) ausgewählt, der auf der Tatsache beruht, daß eine regulatorische Untereinheit einer Proteinkinase eine spezifische Bindung mit cAMP eingeht. Wegen der geringen Störanfälligkeit ist das hierbei angewandte Prinzip der Isotopenverdünnung äußerst zuverlässig und daher die Methode der Wahl. Es soll im folgenden kurz geschildert werden:

Gibt man zu A Mol markierter Substanz mit bekannter Aktivität I (Ipm) X Mol einer zu messenden Substanz, so erhält man (A plus X) Mol mit der Aktivität (Ipm). Entnimmt man eine Teilmenge (a plus x) Mol, so kann man deren Aktivität messen. Die spezifische Radioaktivität beider Mengen bleibt gleich.

Die cAMP-haltige Probe wird nun mit Tritium-markiertem cAMP (β -Strahler, HWZ = 12 Jahre) und mit cAMP-bindendem Protein in-

kubiert; dabei bildet sich ein Protein-cAMP Komplex. Enthält dieser Komplex wenig Aktivität, so war in der Probe viel unmarkiertes cAMP; ist dagegen wenig cAMP in der Probe, so ist der Gehalt des Komplexes an Aktivität groß.

Die Isolierung dieses Komplexes und die Bestimmung der darin gebundenen Aktivität geschieht folgendermaßen:

Der Ansatz wird über Millipore-Filter filtriert, wobei das Protein zusammen mit gebundenem cAMP adsorptiv am Filter haftet, während nicht gebundenes cAMP im Filtrat erscheint. Der Filter wird dann in einem Szintillationsgemisch (bestehend aus 2-(Methoxy)-äthanol, 2,5-Diphenyloxazol und Toluol) gelöst und die in der Lösung enthaltene Aktivität im Szintillationszähler bestimmt (dazu benützte ich das Mark I Liquid Scintillation Computer Model 6862 Nuclear-Chicago Corporation 1967).

Man kann eine Eichgerade aufstellen, indem man auf der Ordinate den Quotienten aus I_0 (I-Null Standard minus I-Leerwert) und I_s (I-Standard von 2, 10 und 20 pikomol minus I-Leerwert) bildet und auf der Abszisse die Pikomol cAMP aufträgt (Meßbereich 1 - 20 pikomol/100 mikroliter). Zur Berechnung des cAMP-Gehalts der Probe wird der Quotient I_0/I_x (I_x = I-Probe minus I-Leerwert) ermittelt und der dazugehörige cAMP-Wert auf der Abszisse abgelesen.

3.2.3. praktisches Vorgehen

Kurz vor der Bestimmung von cAMP wurden die tiefgefrorenen Urinproben bei Raumtemperatur aufgetaut und dann gemäß den Empfehlungen der Boehringer Mannheim GmbH aufgearbeitet. Es wurde darauf geachtet, daß die Lösungen möglichst exakt pipettiert wurden, Lösung 4 wurde jeweils gründlich nachgespült. Beim Auflösen des Filters war Vorsicht geboten, damit es nicht an der Wand des Szintillationsgefäßes festklebte; eine quantitative Auflösung des Filters wäre sonst nicht mehr gewährleistet gewesen. Die Eichgeraden wurden für jede Testpackung neu aufgenommen, und nach Bestimmung mehrerer I_0 -Werte wurde mit dem jeweiligen I_0 -Mittelwert der Quotient I_0/I_x berechnet. Der Korrelationskoeffizient der Eichgeraden lag bei 0,97 - 0,98. Stichprobenhafte Kontrollen bestätigten erstgewonnene Werte.

Da mir das Szintillationsgerät nur befristete Zeit zur Verfügung stand, mußte ich mich mit kürzeren Zählzeiten begnügen, nämlich 2 min/Probe, entsprechend durchschnittlich 1000 Impulsen. Damit ergibt sich eine zählstatistische Fehlerbreite von ungefähr 3 - 4%.

4. ERGEBNISSE

4.1. cAMP-Konzentration und cAMP-Rate sowie Urin-Rate und Kreatinin-Rate

Sämtliche Überlegungen werden mit folgenden Größen angestellt:

- a) cAMP-Konzentration,
- b) cAMP-Rate und zweitrangig
- c) Urin-Rate,
- d) Kreatinin-Rate.

Gemessen wurde

- a) cAMP-Konzentration,
- e) Urinvolumen und
- f) Kreatinin-Konzentration.

Errechnet wurde

- b) durch Multiplikation von a) und e) sowie Division durch die entsprechende Stundenzahl der Sammelperiode,
- c) durch Division von e) durch die entsprechende Stundenzahl der Sammelperiode und
- d) entsprechend wie b).

Eine tabellarische Übersicht der Meßdaten findet sich im Anhang, ebenso die graphischen Abbildungen (S.5⁴ ff).

4.2. Beschreibung der Kurvenverläufe

4.2.1. cAMP-Konzentration

Auf den ersten Blick ähneln sich die Kurven aller VPs (Abb.4a). Nach unterschiedlich starken Schwankungen im Verlauf der ersten Woche beruhigt sich das Bild bis zum Tag 11, nach welchem sich ein markanter Gipfel findet. Bei VP1 und VP2 normalisieren sich die hohen Werte erst am Tag 14, bei VP3 schon am Tag 13. Zu einem ähnlichen Vorgang kommt es am Tag 20, während die letzte Versuchswoche bei VP1 große Amplituden an den Tagen 23 - 26, bei VP2 an den Tagen 26 - 28 und bei VP3 nur am Tag 28 zeigt.

4.2.2. cAMP-Rate

Es fällt auf, daß neben einem auch hier ähnlichen Kurvenverlauf aller VPs (Abb.5a) größere Amplitudenschwankungen zu finden sind an den Tagen 03 - 05, 12-14, 20 - 21, 25 - 26 und gleichförmigere Bilder an den Tagen 06 - 11, 15 - 19, 22 - 24 und 27 - 29. Demnach liegen Zeiten von Temperatur- bzw. Feuchtigkeitseizen, nämlich die Tage 09, 12 - 19, 22 - 26 und 28 - 29 überwiegend in der ruhigen zweiten Gruppe.

Das einheitliche Bild der Kurvenverläufe aller VPs wird besonders bei Einzelkurvenbetrachtungen augenscheinlich. Die cAMP-Raten im U1 (Abb.5a1) erscheinen ausgewogen während der ganzen Versuchsdauer, die cAMP-Raten im U2 (Abb.5a2) hingegen, die uns, wie oben erwähnt, am wahrscheinlichsten Anhaltspunkte für Klimareizeffekte geben könnten, zeigen gemeinsame Gipfel an den Tagen 12 - 13, 20 - 21, 25 - 26; dazwischen finden sich mehr oder weniger ausgeprägte Abflachungen. Auffallend sind auch die Gipfel der cAMP-Raten im U3 (Abb.5a3) an den Tagen 12 - 13 und 20 - 21, zwischen denen sich, besonders anschaulich bei VP2, eine Talsohle befindet. Die Gipfel an den Tagen 12 - 13, die angedeutet auch im U1 auftauchen, gehen zeitlich mit warmen Klimareizen einher, diejenigen an den Tagen 20 - 21 haben jedoch kein entsprechendes Korrelat. Die Gipfel an den Tagen 25 - 26 im U2 allerdings, ebenfalls angedeutet im U1, wären auf Kaltreize zurückzuführen. Auch auf den Kaltreiz hin am Tag 15 im U2 zeigen alle VPs aufsteigende Tendenz, doch lassen

die Kaltreize an den Tagen 15 - 16 im U1 keine Differenzierung zu. Im übrigen finden sich meist gleichsinnige Tendenzen bei VP1 und VP2, während VP3 einen An- bzw. Abstieg der cAMP-Rate häufig um einen Tag vorwegnimmt.

4.3. Mittelwert, Standardabweichung, Amplitude

Der Mittelwert berechnet sich aus $\bar{x} = \frac{\sum x}{N}$,

die Standardabweichung aus $s = \sqrt{\frac{\sum (x' - \bar{x})^2}{N-1}}$ und

die Amplitude A (= Schwingungsbreite) aus der Differenz zwischen höchstem und niedrigstem Wert der jeweiligen Kurve (ausgedrückt in Absolutwerten wie auch in Prozenten des Gesamtmittelwertes = 100%). (s.Tab.1)

4.4. Kurventypen

Zur Ermittlung einer möglicherweise existierenden Tagesperiodik soll der Kurvenverlauf auf folgende Möglichkeiten hin überprüft werden:

Typ 1a:		U2 = Maximum
1b:		
2a:		U2 = Minimum
2b:		
3a:		U2 = mittlerer Wert,
3b:		U2 = U1 oder
		U2 = U3
Typ a:		U1 < U3
b:		U1 > U3

(s.Tab.2)

Tab.1: Mittelwert und Standardabweichung der Meßdaten pro VP,
Meßtermin und Tag sowie Amplitude des Parameters

a) cAMP-Konzentration (mikromol/100 ml Urin)

Abb.4b

		U1	U2	U3	U123	A
VP1	x:	1.08	0.86	0.89	0.94	2.05 (218%)
	s:	0.49	0.46	0.40		
VP2	x:	1.08	0.85	0.76	0.90	2.29 (252%)
	s:	0.50	0.45	0.53		
VP3	x:	0.83	0.89	0.52	0.75	2.19 (294%)
	s:	0.40	0.46	0.30		

b) cAMP-Rate (mikromol/Std)

Abb.5b

		U1	U2	U3	U123	A
VP1	x:	0.39	0.46	0.55	0.47	1.14 (243%)
	s:	0.17	0.25	0.24		
VP2	x:	0.39	0.54	0.51	0.48	1.62 (340%)
	s:	0.17	0.33	0.35		
VP3	x:	0.37	0.54	0.52	0.48	1.14 (237%)
	s:	0.16	0.29	0.29		

c) Urin-Rate (milliliter/Std)

Abb.6b

		U1	U2	U3	U123	A
VP1	x:	37	54	65	52	94 (178%)
	s:	6	8	15		
VP2	x:	37	64	71	57	129 (226%)
	s:	6	13	23		
VP3	x:	48	62	105	72	139 (194%)
	s:	10	18	28		

d) Kreatinin-Rate (milligramm/Std)

Abb.7b

		U1	U2	U3	U123	A
VP1	x:	98	118	118	111	128 (115%)
	s:	16	24	16		
VP2	x:	89	114	107	103	124 (120%)
	s:	13	25	26		
VP3	x:	88	116	117	107	155 (145%)
	s:	23	16	21		

Tab.2: Absolute Häufigkeit der Kurventypen pro VP sowie aller VPs

a) cAMP-Konzentration

VP	1	2	3	1/2/3
Typ 1a	1	1	3	5
1b	5	5	10	20
2a	6	0	1	7
2b	8	10	4	22
3a	2	2	2	6
3b	6	10	8	24

das Vorherrschen von Typ b spricht für hohe Konzentrationen im Nachturin

b) cAMP-Rate

VP	1	2	3	1/2/3
Typ 1a	3	4	9	16
1b	4	7	6	17
2a	9	7	4	20
2b	4	2	2	8
3a	7	4	6	17
3b	1	4	1	6

es überwiegt Typ a, die höchsten cAMP-Raten finden sich im Nachmittagsurin

c) Urin-Rate

VP	1	2	3	1/2/3
Typ 1a	4	12	3	19
1b	1	0	0	1
2a	1	1	4	6
2b	0	0	0	0
3a	22	15	21	58
3b	0	0	0	0

in c) und d) sind Typ 1a und Typ 3a eindeutig bevorzugt, die Parameter liegen nachts auf niedrigem Niveau

d) Kreatinin-Rate

VP	1	2	3	1/2/3
Typ 1a	7	12	11	30
1b	2	3	2	7
2a	4	2	2	8
2b	0	2	1	3
3a	13	9	11	33
3b	2	0	1	3

4.5. Übereinstimmung der VPs im Kurvenverlauf

Im Rahmen der in 4.2.2. erläuterten halbquantitativen Darstellung soll im folgenden der Grad der Übereinstimmung der VPs untereinander untersucht werden.

Tab.3: Absolute Häufigkeit der Übereinstimmung des Kurvenverlaufs zwischen VP1 und VP2, VP2 und VP3, VP1 und VP3 sowie zwischen VP1, VP2 und VP3.

a) cAMP-Konzentration	VP	1/2	2/3	1/3	1/2/3
	U1	12	10	7	5
	2	13	9	8	5
	3	17	13	10	8
	1/2/3	42 !	32	25	18 !
b) cAMP-Rate	VP	1/2	2/3	1/3	1/2/3
	U1	16	12	12	8
	2	19	13	13	10
	3	12	12	12	7
	1/2/3	47 !	37	37	25 !
c) Urin-Rate	VP	1/2	2/3	1/3	1/2/3
	U1	8	11	3	2
	2	17	19	12	11
	3	8	11	8	2
	1/2/3	33	41 !	23	15
d) Kreatinin-Rate	VP	1/2	2/3	1/3	1/2/3
	U1	14	13	13	9
	2	12	11	8	5
	3	14	16	12	10
	1/2/3	40	40	33	24 !

Da zwischen zwei VPs nur drei Möglichkeiten der Übereinstimmung gegeben sind (nämlich plus, minus, gleich), erwarten wir allein aufgrund der Wahrscheinlichkeit Übereinstimmung in einem Drittel der Fälle; daß drei VPs gleichsinnig reagieren ist nur in 11% der Fälle wahrscheinlich. Ein deutliches Überschreiten dieser Zufallsgrenzwerte wurde mit einem Ausrufezeichen gekennzeichnet. Bei der cAMP-Konzentration wie auch cAMP-Rate finden wir also große Übereinstimmung aller drei VPs sowie eine solche zwischen VP1 und VP2. Bei der Kreatinin-Rate resultieren signifikante Beziehungen zwischen allen VPs, bei der Urin-Rate bestehen solche nicht.

4.6. Korrelationsanalyse

Die Korrelationsanalyse untersucht zufallsüberlagerte Zusammenhänge zwischen Zufallsvariablen. Wichtigstes Maß dabei ist der Korrelationskoeffizient r . Er kann zur Entscheidung darüber benutzt werden, ob innerhalb eines Vertrauensbereichs 2α eine signifikante Beziehung zwischen zwei Variablen besteht. Der Freiheitsgrad errechnet sich aus $N-2$, in unserem Fall also 26. Daraus ergibt sich für

$2\alpha = 0.1$ ein r von 0.3172 (+), für

$2\alpha = 0.05$ ein r von 0.3739 (++) und für

$2\alpha = 0.01$ ein r von 0.4785 (+++).

Tab.4: Korrelation zwischen den einzelnen VPs pro Meßtermin, zwischen den einzelnen Meßterminen pro VPs sowie die Beziehung des jeweiligen Parameters zum Urinvolumen (p = 0.1: + 1 p = 0.05: ++, p = 0.01: +++)

cAMP-Konzentration/ cAMP-Konzentration

VP	1/2	2/3	1/3	VP	1	2	3
U1	+++	++		U1/2	+++	+++	
U2	++			U2/3		+++	
U3	++	++		U1/3	+++	+++	

cAMP-Konzentration/ Urinvolumen

VP	1	2	3
U1	+	++	++
U2			
U3	+++		

cAMP-Rate/ cAMP-Rate

VP	1/2	2/3	1/3	VP	1	2	3
U1	+++	++		U1/2	++	++	
U2	+++			U2/3	+		++
U3	+++	+++		U1/3	+++	++	

cAMP-Rate/ Urinvolumen

VP	1	2	3
U1			
U2			+
U3			

Kreatinin-Rate/ Kreatinin-Rate

VP	1/2	2/3	1/3	VP	1	2	3
U1	+++	+++	+++	U1/2	++		
U2	++	++		U2/3	+		
U3	++	++	+++	U1/3	+	+	+++

Kreatinin/ Urinvolumen

VP	1	2	3
U1			
U2	++	+	+++
U3			++

4.7. Varianzanalyse

Die Varianzanalyse (54, 58) dient zur quantitativen Untersuchung von Einflußgrößen auf Versuchsergebnisse. Die Varianz ist als durchschnittliche Variation pro Freiheitsgrad definiert:

Varianz = Summe der Abweichungsquadrate vom Mittelwert pro Freiheitsgrad

Durch Vergleich eines Varianzanteils (nach Aufspaltung der Gesamtvarianz) mit der aus dem Experiment ermittelten Zufallsstreuung (Berechnung des F-Wertes) kann abgeschätzt werden, ob es sich um einen signifikanten Effekt handelt, d.h. ob die Nullhypothese, nämlich die Gleichheit des Grundgesamtmittels, zurückgewiesen werden kann.

Der F-Wert läßt sich berechnen, indem man zwischen den jeweiligen Varianzen den Quotienten bildet. Das Zeichen ++ (+++) hinter dem unten angegebenen F-Wert bedeutet, daß sich die beiden Varianzen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit p von 5% (1%) voneinander unterscheiden.

Zeichenerklärung zur Tab.5:

VK: Varianzkomponente

WW: Wechselwirkung

R : Residual, d.h. nicht erklärbare, als zufällig deklarierte Varianz

To: Total, d.h. Gesamtvarianz

Fr: Freiheitsgrade

MQ: mittleres Quadrat

F : F-Wert, bezogen auf Residual

p : Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.05 = ++

bzw. 0.01 = +++

Tab.5: Ergebnis der Varianzanalyse

a) cAMP-Konzentration	Fr	MQ	F	p
VK Tageseinfluß	27	695422.1	6.21	+++
VK Meßtermine	2	1542188.7	13.77	+++
VK VPs	2	885258.9	7.91	+++
WW Tageseinfluß/Meßtermine	54	161714.4	1.44	
WW Tageseinfluß/VPs	54	204486.3	1.83	+++
WW Meßtermine/VPs	4	356486.5	2.92	++
R	108	111960.5	1.00	
To	251	226788.1		
b) cAMP-Rate	Fr	MQ	F	p
VK Tageseinfluß	27	2302.4	6.89	+++
VK Meßtermine	2	4951.0	14.81	+++
VK VPs	2	47.7	0.13	
WW Tageseinfluß/Meßtermine	54	690.8	2.07	+++
WW Tageseinfluß/VPs	54	544.1	1.63	++
WW Meßtermine/VPs	4	309.9	0.93	
R	108	334.2	1.00	
To	251	701.3		
c) Urinvolumen	Fr	MQ	F	p
VK Tageseinfluß	27	9108.2	1.50	
VK Meßtermine	2	3266780.5	537.78	+++
VK VPs	2	296571.5	48.82	+++
WW Tageseinfluß/Meßtermine	54	7513.9	1.24	
WW Tageseinfluß/VPs	54	8758.8	1.44	
WW Meßtermine/VPs	4	60598.0	9.98	+++
R	108	6074.6	1.00	
To	251	36453.4		
d) Kreatinin-Rate	Fr	MQ	F	p
VK Tageseinfluß	27	1438.9	6.30	+++
VK Meßtermine	2	15334.2	67.12	+++
VK VPs	2	1321.1	5.78	+++
WW Tageseinfluß/Meßtermine	54	461.1	2.02	+++
WW Tageseinfluß/VPs	54	249.3	1.09	
WW Meßtermine/VPs	4	308.4	1.35	
R	108	228.5	1.00	
To	251	543.6		

4.8. Ermittlung eines Klimaeinflusses

Längerfristige Wirkungen eines kurzzeitigen Klimareizes sind nicht bekannt, sie sollen hier auch nicht untersucht werden. So wird für die folgenden Betrachtungen die Annahme gemacht, daß sich ein entsprechender Reiz, wenn überhaupt, nur und ausschließlich auf die darauffolgende Urinsammelperiode auswirkt. Weiterhin werden die beiden gewählten Klimaparameter (Temperatur -Warm/Kalt- und Feuchtigkeit -Feucht/Trocken-) stets getrennt voneinander untersucht.

Mit Hilfe der halbquantitativen Darstellung kann ein Kurvenverlauf in eine Form übergeführt werden, in der schematisch nach einem Klimaeinfluß gesucht werden kann. Dabei wird das Symbol + beim Vorliegen von $U_n > U_{n-1}$ gesetzt, das Symbol - beim Vorliegen von $U_n < U_{n-1}$ und das Symbol = beim Vorliegen von $U_n = U_{n-1}$ bzw. $U_n \geq U_{n-1}$, der Wertunterschied aber kleiner als 5% der Differenz von $U_{\max} - U_{\min}$ ist (U_n = Urinkennwert am Tag n).

Mit diesem Vorzeichentest (21, 58) werden nur Differenzen zwischen Beobachtungswerten gewertet, Absolutwerte werden also vernachlässigt. Die Stetigkeit der Zufallsvariablen wird vorausgesetzt. Geprüft wird der Unterschied der zentralen Tendenz zweier verbundener Stichproben, wobei die einzelnen Paare nicht einer gemeinsamen Grundgesamtheit zu entstammen brauchen. Die Nullhypothese lautet: die Differenzen gepaarter Beobachtungen unterscheiden sich im Durchschnitt nicht von Null.

Die Vertrauensgrenzen für den Median werden einer statistischen Tabelle (26) entnommen, und zwar für die zweiseitige Fragestellung im 5% Niveau. Die Nullhypothese wird abgelehnt, wenn zuviele oder zuwenig Differenzen eines Vorzeichens vorhanden sind. Außerhalb der Vertrauensgrenzen gilt ein Effekt als gesichert. Die Wirksamkeit dieses Testes sinkt mit zunehmendem Stichprobenumfang von 95% bei $n = 6$ auf 64% bei $n = \infty$. Untersucht wird, wie oben erwähnt, der Kurvenverlauf im Vergleich zur Urinsammelperiode des Vortages, wobei nur Tage mit einem tatsächlichen Klimareiz Berücksichtigung finden, gleich-

gültig, ob der Vortag bereits unter Klimaeinfluß stand oder nicht. Der Reaktionstyp, der das Symbol = erhält, bleibt nach der Testvorschrift unberücksichtigt, der Probenumfang verringert sich entsprechend.

Bei der nun folgenden Tabelle (Tab.6), die sich durch Auszählung oben erklärter Symbole ergibt, werden gegenübergestellt auf der einen Seite

- parallele Reizbeantwortungen, nämlich Warm- bzw. Feuchtreize mit dem Symbol + vor und Kalt- bzw. Trockenreize mit dem Symbol - nach dem Komma, auf der anderen Seite, durch einen Bindestrich getrennt,
- antiparallele Reizbeantwortungen, nämlich Warm- bzw. Feuchtreize mit dem Symbol - vor und Kalt- bzw. Trockenreize mit dem Symbol + nach dem Komma.

Die Zahlenkombinationen bedeuten demnach

parallele Reizbeantw.	-	antiparallele Reizbeantw.,
Warm +, Kalt -	-	Warm -, Kalt + , bzw.
Feucht +, Trocken -	-	Feucht -, Trocken + .

Aufgrund der relativ wenigen Klimareize werden die Reaktionen im U1 und U2 zusammengefaßt, für jede VP einzeln sowie für alle drei VPs aufgetragen und schließlich sowohl parallele als auch antiparallele Reaktionen addiert. Das Überschreiten der Vertrauensgrenzen für $p = 0.05$ würde mit einem Ausrufezeichen (!) gekennzeichnet werden.

Tab.6: Vorzeichentestergebnis nach dem Schema

Warm + , Kalt -	-	Warm - , Kalt + bzw.
Feucht + , Trocken -	-	Feucht - , Trocken +
parallele p Reizbeantw -		antiparallele ap Reizb.

	<u>Temperatur</u>	p - ap	<u>Feuchtigkeit</u>	p-ap
a) cAMP-Konzentration				
VP1	6, 3 - 3, 3	9 - 6	5, 5 - 0, 3	10- 3
VP2	4, 2 - 4, 4	6 - 8	3, 4 - 2, 4	7- 6
VP3	3, 2 - 5, 6	5 - 11	2, 2 - 3, 3	4- 6
VP1/2/3	13, 7 - 12, 13	20 - 25	10, 11 - 5, 10	21-15

b) cAMP-Rate				
VP1	6, 3 - 3, 6	9 - 9	4, 5 - 1, 4	9- 5
VP2	5, 4 - 3, 4	9 - 7	3, 4 - 2, 2	7- 4
VP3	2, 3 - 5, 6	5 - 11	2, 3 - 2, 3	5- 5
VP1/2/3	13, 10 - 11, 16	23 - 27	9, 12 - 5, 9	21-14

c) Urin-Rate				
VP1	5, 3 - 3, 5	8 - 8	0, 5 - 4, 4	5- 8
VP2	2, 4 - 1, 3	6 - 4	0, 5 - 2, 1	5- 3
VP3	4, 4 - 2, 4	8 - 6	2, 3 - 1, 4	5- 5
VP1/2/3	11, 11 - 6, 12	22 - 18	2, 13 - 7, 9	15-16

d) Kreatinin-Rate				
VP1	3, 3 - 2, 1	6 - 3	1, 3 - 1, 1	4- 2
VP2	2, 3 - 3, 3	5 - 6	1, 2 - 1, 2	3- 3
VP3	3, 3 - 2, 3	6 - 5	1, 5 - 2, 2	6- 4
VP1/2/3	8, 9 - 7, 7	17 - 14	3, 10 - 4, 5	13- 9

<u>Temperatur</u>	p - ap	<u>Feuchtigkeit</u>	p-ap
-------------------	--------	---------------------	------

Die Vertrauensgrenzen ($p = 0.05$) werden in keiner einzigen Konstellation übertreten.

5. DISKUSSION

5.1. Zuverlässigkeit der Interpretation registrierter Meßgrößen

Der cAMP-Test nach Gilman (28) ergibt gegenüber anderen Verfahren eine steilere und damit genauer ablesbare Eichgerade. Die größere Genauigkeit begingt allerdings einen etwas kleineren Meßbereich, doch kann man diesen durch Veränderung der Probenkonzentration beliebig verändern. Da die zu erwartenden cAMP-Konzentrationen bei ungefähr 1 Mikromol/100 ml lagen, wurde der Urin 100-fach verdünnt. Diesbezüglich berichtete Stone (61) in jüngster Zeit von erhöhten Werten bei Verwendung von normal destilliertem Wasser zur Urinverdünnung (wie dies in unserem Fall geschah), was durch Verwendung von Wasser, welches einem speziellen Reinigungsvorgang unterzogen wird (Millipore Super Q System), vermieden werden kann. Im Radioimmunassay nach Steiner (1969) wurden vergleichbare Werte gemessen wie nach der Proteinbindungsmethode nach Gilman (Hamet 31), auch Tsang (70) bestätigt diese Übereinstimmung. August (5) allerdings modifizierte Gilman's Methode, da er sie für zu unspezifisch hielt; im Vergleich mit der Säulenchromatographie nach Brooker (1968) nämlich fand er höhere Werte.

So ist es verständlich, daß in der Zwischenzeit seit der Veröffentlichung von Gilman eine Reihe von Veränderungen der Methodik beschrieben wurde, wie beispielsweise die Bindung der Proteinkinase-Regulatoreinheit an Sepharose, die Veränderung der Inkubationsbedingungen oder neue Linearisierungsverfahren für die Eichkurven (Gerbitz 27).

Die angewandte Methode der Kreatininbestimmung nach Jaffé dürfte für unsere Bedürfnisse ausreichend sein, wiewohl sie nicht völlig spezifisch ist (26).

5.2. Erörterung der Versuchsbedingungen

Die Literatur gibt keine eindeutigen Hinweise auf die Bedeutung von Alter, Geschlecht und körperlicher Aktivität für die

cAMP-Ausscheidung, jedenfalls ist bei unseren VPs das Kriterium gleichen Alters (23 Jahre), Geschlechts (männlich) und Aktivität (normierte Radfahrergometrie) erfüllt. Da aber schon allein aufgrund der unterschiedlichen Konstitution unserer VPs die Muskelmasse nicht identisch gewesen sein wird und über die Nierenfunktion keine exakten Angaben bestehen (lediglich eine bakteriologische Urinuntersuchung wurde vorgenommen, ohne einen pathologischen Befund erheben zu können), darf man unsere Ergebnisse nicht ohne weiteres verallgemeinern.

Die Trinkmengen waren strikt vorgeschrieben und die Kost qualitativ gut und ausgeglichen zusammengesetzt (sicherlich auch eine günstige Einflußnahme auf die psychische Anspannung), so daß wir davon ausgehen können, daß ein nutritiver Einfluß auf die cAMP-Ausscheidung nicht besteht, zumal Owen (51) und Stone (61) einen solchen auch nie beobachteten. Grob klinisch bestanden bei keiner VP Störungen der Hypophyse, Thyreoidea, Parathyreoidea und Kreislaufregulation, des Pankreas oder Psychovegetativums, pathophysiologische Mechanismen für erhöhte oder erniedrigte cAMP-Werte scheiden somit aus.

Über den Einfluß der psychischen Ausnahmesituation, die ohne Zweifel bestand, kann in diesem Rahmen keine definitive Aussage gemacht werden; daß die psychischen Belastungsmomente für die VPs die eindrucksvollsten waren, steht außer Frage. Als positiv erwiesen sich dabei häufige offene Aussprachen der VPs untereinander, die eine nahezu vollständige Sublimation auf-tretender Aggressionen erreichten. Partnerschaftskonflikte stellten sich also fast nicht; doch die Enge des Raumes (trotz klimatischer Behaglichkeit und wohnlicher Einrichtung), das Fehlen einer Privatsphäre, der fehlende Blick durch das Fenster, einfach das fehlende Gefühl von Freizügigkeit sind Aspekte, die in ihrem Stellenwert nur schwer objektivierbar, doch subjektiv von nicht zu unterschätzender Bedeutung sind. So wäre es etwa denkbar, daß die starken Schwankungen der cAMP-Ausscheidung während der ersten, von Klimareizen freien Versuchswoche eventuell auf einen Eingewöhnungseffekt zurückzuführen sind. Bei standardisierten Untersuchungsmethoden wird es allerdings wohl immer schwierig bleiben, sich an extreme Umweltbedingungen wie

in unserem Versuch zu gewöhnen. Die völlige Integration der am korrekten Versuchsablauf persönlich interessierten Versuchspersonen in das monotone Tagesschema -so wichtig es zur Standardisierung und objektiven Beurteilung von Abhängigkeiten auch sein mag- erforderte ein großes Maß an Disziplin und Engagement, was geforderte "Ruhemeßwerte" möglicherweise stärker beeinflusste als es wünschenswert war. Zusätzlich wird eine allgemein kritische Beurteilung der cAMP-Ausscheidung noch außergewöhnlich erschwert durch die jeweilige individuelle Disposition sowie die differenzierte vegetative Aktivität der einzelnen Versuchspersonen; denn allen Individuen gemeinsam angelegte Reaktions- und Kompensationsmechanismen werden im Einzelfall nicht unbedingt gleichartig eingesetzt.

Prinzipiell muß man sich im Rahmen unserer Probleme noch fragen, ob cAMP-Messungen im Urin überhaupt sinnvoll sind. In der Literaturzusammenstellung wurde eingehend berichtet, welche zentrale Rolle dem cAMP im endokrinologischen Reaktionsgeschehen zukommt; so werden äußerst vielfältige biologische Stoffwechselvorgänge durch cAMP vermittelt. Da jedoch die Wechselbeziehungen von cAMP zwischen dem Intra- und Extrazellularraum noch weitgehend ungeklärt sind, darf man annehmen, daß noch mannigfache Faktoren mit einer Einflußnahme auf die cAMP-Ausscheidung existieren. So wird man Taylors (67) Rat, die cAMP-Ausscheidung vorsichtig zu interpretieren, besondere Beachtung schenken müssen.

So stehen sich schließlich zwei komplexe Parameter gegenüber: auf der einen Seite das Klima, welches mittels unserer Methodik weitgehend objektiviert werden konnte, auf der anderen Seite cAMP, was in seiner zentralen Transmitter-Funktion auf dem Umweg der Urinausscheidung nur über allgemeine Stoffwechselaktivität Auskunft geben kann.

Bei den folgenden Stellungnahmen wird man daher häufig auf der Stufe des Beschreibens stehenbleiben müssen, jeden einzelnen Ablauf kausal zu erklären kann und soll daher auch nicht unser Ziel sein. Im übrigen darf herausgestellt werden, daß in diesem Klimakammerversuch cAMP-Längsschnittuntersuchungen überhaupt erstmals durchgeführt wurden, so daß die angegebenen Tagesverläufe sowie die errechneten Analysen von einiger Bedeu-

tung für weitere cAMP-Langzeitstudien sein dürften.

5.3. Diskussion von Mittelwert und Amplitude

Die große Streubreite von cAMP im Urin, von der Broadus und Stone berichteten, können auch wir belegen (Tab.1); der Variationskoeffizient aller VPs beträgt immerhin 52%. Unsere berechneten Mittelwerte liegen an der oberen Grenze des angegebenen Normbereiches, was man auf die Meßmethodik, die Ausnahmesituation der Versuchsbedingungen für die VPs (s.o.), auf zu niedrige Literaturangaben oder unbekannte Faktoren zurückführen kann.

Die Ausscheidungsmenge und Streubreite der Urin-Rate aller VPs liegt im Normbereich, der etwas höhere Pegel von VP3 ist eventuell durch verminderte Transpiration dieser VP bedingt. Auch die Gesamtausscheidung von Kreatinin liegt im Normbereich, wobei der Variationskoeffizient relativ niedrig ausfällt (18%); dies spricht für die bedingte Konstanz dieses Parameters.

5.4. Diskussion eines Tagesganges

Die Literatur ist bezüglich eines Tagesganges der cAMP-Ausscheidung äußerst widersprüchlich (8, 47, 48, 59, 61). Da wir von anderen Voraussetzungen ausgehen müssen (nur drei Meßtermine/Tag), soll hier nicht nach möglichen Analogien zur Literatur gesucht werden.

Da die maximalen cAMP-Konzentrationen (Tab.2) im Nachturin mit einem relativ niedrigen Urinvolumen einhergehen, darf man das cAMP-Ausscheidungsmaximum in unserem Versuch wohl effektiv am Nachmittag annehmen. Auch die Abbildungen 4b und 5b bestätigen dies in etwa, doch liegen die Mittelwerte der cAMP-Rate im U2 bei VP2 und VP3 um ein geringes höher als diejenigen im U3, so daß sich verallgemeinert die Aussage erhöhter cAMP-Tagesausscheidung im Vergleich zur cAMP-Nachtausscheidung ergibt. Dies deckt sich mit unseren theoretischen Überlegungen, welche vermehrte Aktivität des menschlichen Organismus für erhöhte cAMP-Produktion verantwortlich machte. Infolge des komplexen Wir-

kungsgeschehen von cAMP ist die Frage nach der definitiven Ursache dieses Zusammenhanges leider nicht zu beantworten, doch die enge Verknüpfung des Schlaf-Wach Rhythmus mit den Schwankungen der cAMP-Ekretion ist ganz offensichtlich Ausdruck eines tatsächlich existenten cAMP-Circadian-Rhythmus.

Abbildung 6b zeigte, daß die Nachmittagswerte der Urin-Rate noch um einiges höher liegen als die Vormittagswerte, die Tageswerte der Kreatinin-Rate sind ausgeglichen (Abb.7b). Unsere Angaben stimmen demnach mit jenen der Literatur genau überein. Dies ist insofern nicht verwunderlich, als die Trinkmengen exakt festgelegt waren, und es im übrigen eine altbekannte Tatsache ist, daß sich der Organismus nachts in all seinen Funktionen auf einen niedrigen Pegel einstellt, was natürlich auch für die Nierenleistung gilt.

5.5. Diskussion der Übereinstimmung der VPs im Kurvenverlauf

Die halbquantitative Darstellung (Absatz 4.5.) ist der Korrelationsanalyse (Abs.4.6.) in statistischer Hinsicht sicherlich unterlegen, doch zur besseren Beleuchtung unserer Probleme trägt sie in korrekter Weise bei, zumal keine gegensätzlichen Aussagen gewonnen wurden.

Insgesamt fällt auf, daß VP3 weniger Gemeinsamkeiten im Kurvenverlauf der cAMP-Ausscheidung mit VP1 und VP2 hat als jene untereinander, wobei letztgenannte nicht nur inter-, sondern auch intraindividuell signifikant korrelieren. Dieser Sachverhalt ist allerdings nicht weiter zu begründen, da bei VP3 keine Auffälligkeiten, weder in physischer noch psychischer Hinsicht bestanden; doch sehr ausgeprägt kann dieses individuelle Verhalten von VP3 nicht sein, da die halbquantitative Auswertung gleichsinnige Tendenzen aller drei VPs ergab. Kann man gleichartige Reaktionsschemata der VPs auch nicht besonderen Versuchseignissen zuordnen (s.u.), so kann man aber dahinter spezifische "Bioklimakammerumstände" vermuten (ohne diesen einen Namen geben zu können), denen die VPs gleichermaßen ausgesetzt waren und auf welche sie ähnlich reagierten.

Da eine enge Beziehung zwischen der cAMP-Ausscheidung und dem

Urinvolumen nicht gefunden werden konnte, können hiermit die Angaben der Literatur (über die Unabhängigkeit der cAMP-Ausscheidung vom Urinvolumen) bekräftigt werden. Dieser Umstand ist nicht ganz so selbstverständlich, da die Niere per se einen nicht unwesentlichen Beitrag zur cAMP-Exkretion leistet (laut Broadus durchschnittlich 40%); lediglich erhöhte Urinproduktion bedingt also nicht gleich erhöhte cAMP-Ausscheidung, eine Tatsache, die erneut das Problem der ungeklärten intra- und extrazellulären Wechselbeziehungen aufwirft. Kreatinin korrelierte mit dem Urinvolumen bei allen VPs mehr oder weniger nur im U2, so daß Kreatinin nicht unbedingt als kontinuierliches Maß der Diureseleistung gelten kann.

5.6. Diskussion der Varianzanalyse

Im Rahmen der Varianzanalyse (Tab.5) konnte u.a. festgestellt werden, daß die cAMP-Konzentration nach Aufteilung dieser Gesamtvarianz in verschiedene Tage, Meßtermine und VPs jeweils signifikante Verminderungen der Gesamtvarianz erkennbar sind, was auf einen deutlichen Einfluß dieser Komponenten hinsichtlich der Gesamtvarianz hinweist; für die cAMP-Rate gilt entsprechendes für die Aufteilung in verschiedene Tage und Meßtermine.

Mit diesen Angaben können bereits oben gemachte Erläuterungen weitgehend bestätigt werden; denn eine absolute Änderung der täglichen cAMP-Ausscheidung belegt das Vorhandensein von tatsächlichen Effekten, die der Gesamtversuch auf unsere Meßgröße erzielt haben mußte. Ausgehend vom cAMP-Wirkungsprinzip möchte ich dafür in erster Linie Anpassungs- und Gewöhnungseffekte verantwortlich machen (die Ablehnung einer längerfristigen Beeinflussung der cAMP-Ausscheidung durch die gesetzten Klimareize wird in Abs.5.7. erörtert). Die Varianzkomponente Meßtermine beweist eindrucksvoll (ausgedrückt durch die Höhe der F-Werte) den in Abs.5.4. diskutierten Tagesgang. In der Gesamtvarianz der cAMP-Rate läßt die Komponente Versuchspersonen die Ablehnung der Nullhypothese nicht zu; demnach sind die Gesamtschwankungen der einzelnen VPs nicht sehr ausgeprägt, die basale cAMP-Exkretion bewegt sich also offenbar kontinuierlich ungefähr um den Gesamtmittelwert (vielleicht als Ausdruck der

Versuchsmonotonie).

Der hohe Anteil der Komponente Meßtermine an der Gesamtvarianz Urinvolumen erklärt sich aus der Tatsache, daß hierbei nicht mit der Urin-Rate gerechnet wurde, die Division des Urinvolumens durch die Stundenzahl der unterschiedlich langen Sammelperioden unterblieb (dies gilt nicht für die Berechnungen mit cAMP und Kreatinin). Ansonsten sehen wir eine offensichtlich individuelle Reaktionsweise der verschiedenen VPs sowohl beim Urinvolumen als auch bei der Kreatinin-Rate, da der Einfluß der VPs auf die jeweilige Gesamtvarianz im 1%-Niveau geltend wird. Möglicherweise erklärt sich das diesbezüglich individuelle Verhalten der VPs durch deren unterschiedlichen Körpergewichte, die zur Aufrechterhaltung von osmotischen Gleichgewichten eben auch einen differenten Flüssigkeitsumsatz benötigen.

5.7. Diskussion eines Klimaeinflusses

Da wir nicht mit extremen Temperatur- bzw. Feuchtigkeitsdifferenzen experimentierten (Abb.2) -der Bereich lag zwischen 18 und 30 Grad C bei 23 Grad C Ausgangstemperatur bzw. zwischen 48 und 83% rel. Feuchtigkeit bei 65% rel. Feuchtigkeitsbasis- sind Feststellungen wie z.B. die eines konstanten cAMP-Anstiegs nach Warmreiz nicht ohne weiteres zu erwarten. Ein Klimareiz als komplexes biologisches Reaktionsgeschehen beeinflußt zwar möglicherweise den cAMP-Stoffwechsel, eine Veränderung der cAMP-Ausscheidung im Urin muß aber damit nicht zwangsläufig einhergehen. Im übrigen würde (nach de Rudder) selbst eine ausgesprochene Korrelation zwischen zwei Formen des Geschehens im natürlichen Wetterablauf noch lange keine kausale Verknüpfung bedeuten.

Eine Beeinflussung des Organismus durch biotrope Faktoren ist wohl generell anzunehmen, doch ist vielleicht der gesetzte Klimareiz zu schwach, die Reizschwelle zu hoch. die Meßmethodik zu ungenau oder das Vegetativum zu instabil; oder es gibt, wie oben erwähnt, noch eine ganze Reihe qualitativ und quantitativ nicht erfaßbarer Kompensationsmechanismen, die noch dazu von jeder VP gar unterschiedlich intensiv eingesetzt werden. So gesehen bleiben alle Deutungsversuche letztlich lückenhaft.

Dazu ist offensichtlich selbst eine Versuchsdauer von 30 Tagen (die zu Beginn der besseren inneren Einstellung der VPs wegen unbedingt präzise hätte festgelegt werden sollen) noch zu befristen, um eine größere Zahl definierter Klimareize zur Schaffung von mehr Vergleichsmöglichkeiten wirken zu lassen. Es gilt auch zu berücksichtigen, daß die Reihen- und Aufeinanderfolge sowie auch Kombination der jeweils neun Warm-, Kalt- und Trockenreize als auch der fünf Feuchtreize ganz willkürlich gewählt wurden; eine eventuelle Summation oder Subtraktion von tatsächlichen Auswirkungen auf die cAMP-Ausscheidung ist hierbei also durchaus denkbar. Hiergegen jedoch spricht die Tatsache, daß cAMP im Plasma eine nur äußerst kurze Halbwertszeit (laut Broadus ungefähr 30 Minuten) besitzt, und eine lediglich dreimal tägliche Messung der cAMP-Konzentration im Urin unmittelbar kurzfristige Änderungen wahrscheinlich gar nicht erfassen kann.

Angesichts der geringen Stichprobenzahl würde der Vorzeichen-test nach Dixon und Mood (Tab.6) eine ausreichende, von keinem anderen Prüfverfahren übertroffene Aussagefähigkeit besitzen, doch werden die Vertrauensgrenzen im 5%-Niveau in keiner einzigen Konstellation übertreten. Ein statistisch gesicherter Effekt liegt folglich nicht vor, die gefundenen Änderungen unserer Meßgröße können gegenüber rein zufälligen Schwankungen nicht unterschieden werden. Obwohl nun dieser Vorzeichentest keine Ablehnung der Nullhypothese zuläßt, so sind doch wenigstens zahlenmäßig faßbare Tendenzen erkennbar; richtet man sich nach denjenigen Wertpaaren, bei denen der eine Wert mehr als das Doppelte des anderen beträgt, so zeigt sich, daß parallele und antiparallele Antworten keineswegs ausgeglichen sind. Danach reagiert die cAMP-Ausscheidung von VP1 auf Feuchtreize überwiegend steigend, diejenige von VP3 auf Warmreize fallend und auf Kaltreize steigend. Die Urin-Rate aller VPs reagiert auf Feuchtreize überwiegend fallend und die Kreatinin-Rate von VP1 auf Kaltreize fallend sowie diejenige von VP1 und VP3 auf Trockenreize ebenso fallend. Klimatische Einflüsse auf unsere Parameter sind damit nicht bewiesen, sie völlig von der Hand zu weisen ist aber gewiß nicht angebracht.

Zuletzt sei noch festgestellt, daß es in diesem Klimakammer-

versuch immerhin gelungen ist, definierte klimatische Umweltbedingungen, so komplex sie auch immer sein mögen, selbst über einen längeren Zeitraum hin genau einzuhalten. Man sollte allerdings in künftigen Klimakammerversuchen eine Einschränkung der interessierenden Parameter vornehmen und nur solche wählen, die präzise und eindeutige Aussagen erlauben. Da man diese Parameter zur exakten Verlaufsbeobachtung sehr häufig bestimmen müßte, werden gewiß methodische Schwierigkeiten auftreten; auf cAMP-Plasmamessungen wird man daher wohl verzichten müssen, doch mindestens sechs bis acht cAMP-Urinmessungen pro Tag wären erforderlich, um die eingangs gestellten Fragen klar beantworten zu können.

6. ZUSAMMENFASSUNG

a) Im Rahmen eines 30-tägigen Klimakammerversuches im Jahre 1973 am Institut für Med. Balneologie und Klimatologie (der dritte dieser Art) sollte untersucht werden, ob zwischen kurzfristigen Klimareizen und der Ausscheidung von zyklischem Adenosinmonophosphat Zusammenhänge bestehen. Die Bioklimakammer, in der sich außer mir noch zwei weitere Versuchspersonen aufhielten, garantierte dabei konstante Umweltbedingungen (23 Grad C, 65% rel. Feuchtigkeit), in einem Nebenraum waren genau definierte Temperatur- und Feuchtigkeitsänderungen gewährleistet. Insgesamt waren die Versuchspersonen jeweils eine Stunde lang je 9 Warm-, Kalt- und Trockenreizen sowie 5 Feuchtreizen ausgesetzt.

b) Anhand einer Literaturübersicht wird der Wirkungsmechanismus von cAMP, ebenso Biochemie, Physiologie und Pathophysiologie dieser Substanz aufgezeigt. Dabei wird vor allem die Problematik der Beurteilung von extrazellulärem cAMP allgemein und dessen fragliche Beziehung zum Intrazellulärraum offenkundig.

c) Die Radioisotopenverdünnungsmethode sowie der hier angewandte Proteinbindungstest nach Gilman werden erläutert, die Zuverlässigkeit der registrierten Meßgrößenänderungen diskutiert.

d) Die gewonnenen Kurven (cAMP-Konzentration und -Rate) werden beschrieben, zusätzlich werden auch die Urin- und Kreatinin-Rate betrachtet. Durch Mittelwertberechnungen und Typisierung von Kurvenverläufen wird ein Tagesgang eruiert (die cAMP-Ausscheidung ist tagsüber höher als nachts), eine Korrelations- und Varianzanalyse schließt sich an (die Versuchspersonen bieten nicht selten gleichsinnige Verlaufstendenzen, ohne daß man diese bestimmten Ereignissen zuordnen kann).

Untersuchungen über Zusammenhänge der cAMP-Ausscheidung im Urin mit Klimareizen lassen keine eindeutigen Schlüsse zu, was auf die Komplexität der Klimareize und insbesondere auf die vielfältigen biologischen Stoffwechselfunktionen von cAMP zurückgeführt wird; denn der Vorzeichentest nach Dixon kann zwar kli-

matische Einflüsse auf die cAMP-Ausscheidung im Urin nicht statistisch sichern, Tendenzen einer Einflußnahme sind jedoch erkennbar, deren tatsächliche Existenz bleibt also nicht ausgeschlossen.

e) Die Unsicherheit bei der Interpretation von cAMP-Werten im Urin, von der die Literatur berichtet, besteht weiterhin, klimatische Faktoren wie das Temperatur- und Feuchtigkeitsumlieu spielen möglicherweise eine nicht zu vernachlässigende Rolle.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Aida M. Responsiveness of urinary cyclic AMP and phosphate to parathyroid extract in patients with parathyroid disorders
Tohoku J.Exp.Med.115:319-25,1975
- (2) Albright F. Pseudohypoparathyroidism
Endocrinology 30:922,1942
- (3) Amelung W. Klimato-Therapie, Klinisches Lehrbuch der physikalischen Therapie
G.Fischer Verlag Stuttgart 1970
- (4) Amelung W. Med.Klimatologie
Efferen Verlag Köln 1970
- (5) August G.P. The urinary excretion of adenosine 3',5'-monophosphate in children and adolescents
J.Clin.Endocrinol.Metab.37:476-9,1973
- (6) Aurbach G.D. The urinary excretion of 3',5'-AMP in syndromes considered refractory to parathyroid hormone
Metabolism 19:799-808,1970
- (7) Ball J.H. Effects of catecholamines and adrenergic-blocking agents on plasma and urinary cyclic nucleotides in man
J.Clin.Invest.51:2124-9,1972
- (8) Barlow G.B. The excretion of adenosine 3',5'-monophosphate by children with burns
Clin.Chim.Acta 46:197-9,1973
- (09) Beck N.P. Effects of catecholamines and their interaction with other hormones on cyclic 3',5'-adenosine monophosphate of the kidney
J.Clin.Invest.51:939-44,1972
- (10) Bernstein R.A. Decreased urinary adenosine 3',5'-monophosphate (cyclic AMP) in asthmatics
J.Lab.Clin.Med.80:772-9,1972
- (11) Brezowsky H. Der Einfluß des Wetters auf den Organismus
Materia Medica.Nordmark 2.Sonderh.1961
- (12) Broadus A.E. Kinetic parameters and renal clearance of adenosine 3',5'-monophosphate in man
J.Clin.Invest.49:222-36,1970

- (13) Broadus A.E. Effects of glukagon on adenosine 3',5'-monophosphate and guanosine 3',5'-monophosphate in human plasma and urine
J.Clin.Invest.49:2237-45,1970
- (14) Broadus A.E. Extracellular cyclic nucleotides
Ann.N.Y.Acad.Sciences 185:50-66,1971
- (15) Burgi H. Zyklisches Adenosin-Monophosphat, Überträger von Hormonwirkungen
Schweiz.med.Wschr.100,Nr.22,1970
- (16) Butcher R.W. Adenosine 3',5'-phosphate in biological materials
J.Biol.Chem.237:1244-50,1962
- (17) Butcher R.W. Role of cyclic AMP in hormone actions
New.Engl.J.Med.279:1378-84,1968
- (18) Chase L.R. Parathyroid function and the renal excretion of 3',5'-adenylic acid
Proc.Nat.Acad.Sci.58:518-25,1967
- (19) Chase L.R. Pseudohypoparathyroidism: defective excretion of 3',5'-AMP in response to parathyroid hormone
J.Clin.Invest.48:1832-44,1969
- (20) Debacker M. Urinary cyclic AMP as an aid in the differential diagnosis of hypercalcemia
Biomedicine (Express) 21:338-41,1974
- (21) Dixon W.J. Introduction to statistical analysis
Hill Book Company New York 1969 S.335
- (22) Dohan P.H. Evaluation of urinary cyclic 3'5'-adenosine -MP in the differential diagnosis of hypercalcemia
J.Clin.Endocrinol.Metabolism35:775-84,1972
- (23) Drezner M. Pseudohypoparathyroidism Type II: a possible defect in the reception of the cyclic AMP signal
N.Engl.J.Med.289:1056-60,1973
- (24) Eccleston D. Exercise and urinary excretion of cAMP
Lancet 2:612-3,1970
- (25) Fischer J.A. Zyklisches Adenosinmonophosphat und Parathormon
Schweiz.med.Wschr.99,Nr.31,1969 S.1133
- (26) Geigy J.R. Documenta Geigy, wissenschaftl. Tabellen
Geigy Pharma Basel 1960 6. Aufl.
- (27) Gerbitz K.D. Extrazelluläre cyclische Nucleotide
Z.Klin.Chem.Klin.Biochem.11:224-32,1973

- (28) Gilman A.G. A protein binding assay for adenosine 3',5'-cyclic monophosphate
Proc.Nat.Acad.Sci.67:305-12,1970
- (29) Hamadah K. Effect of electric convulsion therapy on the urinary excretion of 3',5'-cyclic adenosine monophosphate
Br.Med.J.3:439-41,1972
- (30) Hamadah K. Proceedings: variation in urinary adenosine 3':5'-cyclic monophosphate content during the human menstrual cycle
Biochem.Soc.Trans.2:461-2,1974
- (31) Hamet P. Effect of upright posture and isoproterenol infusion on cyclic adenosine monophosphate excretion in control subjects and patients with labile hypertension
J.Clin.Endocrinol.Metabolism 6:218-26,1973
- (32) Handwerger S. Differential effect of cyclic adenosine monophosphate on the secretion of human placental lactogen and human chorionic gonadotropin
J.Clin.Endocrinol.Metabolism 36:1268-70,1973
- (33) Hardman J.G. Effects of some hormonal and other factors on the excretion of guanosine 3',5'-monophosphate and adenosine 3',5'-monophosphate in rat urine
J.Biol.Chem.244:6354-62,1969
- (34) Heikkinen E.R. Urinary excretion and cerebrospinal fluid concentration of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate in various neurological diseases
Eur.Neurol.11:270-80,1974
- (35) Kaminsky N.I. Effects of glucagon and parathyroid hormone on plasma and urinary 3',5'-adenosine monophosphate in man
J.Clin.Invest.48:42a,1969
- (36) Kaminsky N.I. Effects of parathyroid hormone on plasma and urinary adenosine 3',5'-monophosphate in man
J.Clin.Invest.49:2387-95,1970
- (37) Lin T. Urinary excretion of cyclic-3',5'-adenosine monophosphate in hyperthyroidism
J.Clin.Endocrinol.Metabolism 36:1033-6,1973
- (38) Linarelli L.G. The effect of glucagon on adenosine 3'5'-monophosphate (cyclic AMP), Glucose, Insulin and growth hormone in the full term newborn and children
J.Clin.Endocrinol.Metabolism 39:411-7,1974

- (39) Linke F. Die physiologischen Grundlagen der Bioklimatologie
Arch.Gynäk.161:307;1936
- (40) Major P.W. Cyclic AMP and hormone action
J.Endocrinol.52:593-630,1972
- (41) Mascarenhas J. Med.Dissertation aus dem Institut für Med. Balneologie u.Klimatologie d.Uni München 1974
- (42) Menon K.M. Role of cyclic AMP in reproductive processes
Fertil.Steril.25:732-50,1974
- (43) Moses A.M. Parathyroid hormone deficiency with Albright hereditary osteodystrophy
J.Clin.Endocrinol.Metab.39:496-500,1974
- (44) Moyes I.C.A. E.C.T. and cyclic AMP excretion
Br.Med.J.3:829,1972
- (45) Müller-O.B. Die Bedeutung von zyklischem AMP für die Funktion des peripheren und zentralen NS
Fortschr.Neurol.Psychiatr.41:509-26,1973
- (46) Muirhead M. Urinary excretion of cyclic AMP by cold-acclimated rats
Can.J.Biochem.52:414-7,1974
- (47) Murad F. Urinary excretion of adenosine 3',5'-monophosphate and guanosine 3',5'-monophosphate
N.Engl.J.Med.286:1382-7,1972
- (48) Murad F. Urinary excretion of adenosine 3',5'-monophosphate and guanosine 3',5'-monophosphate in normal children and those with cystic fibrosis
J.Clin.Endocrinol.Metab.40:552-9,1975
- (49) Myllylae V.W. Cerebrospinal fluid concentration and urinary excretion of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate in various diseases of child
Z.Kinderheilkd.118:259-64,1975
- (50) Neelon F.A. Urinary cyclic adenosine monophosphate as an aid in the diagnosis of hyperparathyroidism
Lancet 1:631-3,1973
- (51) Owen P. Variation of cyclic-A.M.P.excretion with urine volume
Lancet 2:1205,1973
- (52) Paul M.I. Urinary adenosine 3',5'-monophosphate excretion in affective disorders
Amer.J.Psychiat.126:1493-7,1970

- (53) Pflleiderer H. Haut und Klima
Dtsch.med.Wschr.63:635,1937
- (54) Rahlfs V.W. Die Analyse zeitunabhängiger Daten in der
biomedizinischen Forschung
Institut für Datenanalyse und Versuchsplanung
München
- (55) Rodriguez H.J. Effects of acetazolamide on the urinary
excretion of cyclic AMP and on the activity
of renal adenyl cyclase
J.Clin.Invest.53:122-30,1974
- (56) Rosen O.M. Urinary cyclic AMP in Graves's disease
N.Engl.J.Med.287:670-1,1972
- (57) Rudder de B. Grundriß einer Meteorobiologie des Menschen
Springer Verlag Berlin 1952 3.Aufl.S.110
- (58) Sachs L. Angewandte Statistik
Springer Verlag Berlin 1973
- (59) Sagel J. Circadian rhythm in the urinary excretion
of cyclic 3',5'-adenosine monophosphate
in man
J.Clin.Endocrinol.Metab.37:570-3,1973
- (60) Schmidt-G.H. Die Bestimmung der renalen Ausscheidung
von cyclischem Adenosin 3',5'-monophosphate
zur Diagnose des primären Hyperparathyreoidismus
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.79:1261-3,1973
- (61) Stone J.E. Circadian variation in human urinary cyclic
AMP and the effect of different diets on
this rhythm
Int.J.Chronobiol.2:163-70,1974
- (62) Sutherland E.W. Relation of adenosine-3',5'-phosphate and
phosphorylase to the actions of catecholamines
and other hormones
Pharmacol.Rev.12:265,1960
- (63) Sutherland E.W. Some aspects of the biological role of adenosine
3',5'-monophosphate (cyclic AMP)
Circulation 37:279-306,1968
- (64) Sutherland E.W. On the biological role of cyclic AMP
Jama 214:1281-8,1970
- (65) Szadkowski D. Die Kreatinineliminationsrate als Bezugsgröße
für Analysen aus Harnproben
Z.klin.Chem.klin.Biochem.8:529,1970

- (66) Takahashi K. Effects of Vasopressin and water-load on
the urinary adenosine-3',5'-cyclic monoph.
Lancet 2:967,1966
- (67) Taylor A.L. Factors influencing the urinary excretion
of adenosine 3',5'-monophosphate in humans
J.Clin.Endocrinol.Metab.30:316-24,1970
- (68) Thams J.C. Gesichtspunkte der Bioklimatologie-der
Mensch im Klima der Alpen
Hans Huber Verlag Bern 1968
- (69) Tomlinson S. The effects of exogenous parathyroid hor-
mone on plasma and urinary adenosine 3',5'
cyclic-monophosphate in man
Clin.Sci.Mol.Med.47:481-92,1974
- (71) Ungeheuer H. Ein meteorologischer Beitrag zu Grundpro-
blemen der Medizin-Meteorologie
Med.Meteorologische Hefte 2:26-9,1956
- (70) Tsang C.P.W. Competitive binding assay for adenosine
3',5'-monophosphate employing a bovine ad-
renal protein
J.Clin.Endocrinol.Metab.35:809-17,1972
- (72) Ware M. Nobel Prize for Medicine
Br.Med.J.4:246,1971
- (73) Williams R.H. Hormone effects upon cyclic nucleotide
excretion in man
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.139:447-54,1972
- (74) Wisser H. Tagesperiodik der Ausscheidung von Elek-
trolyten u.a.
Klin.Wschr.51:242-6,1973
- (75) Wunderwald P. Quantitative Bestimmung von A-3:5-MP, cyc-
lisch, mit der Isotopenverdünnungsmethode
Aktuelle Biochemie Mannheim Boehringer 1972

8. ANHANG

In der nun folgenden Tabelle sind sämtliche Meßergebnisse wiedergegeben. Es bedeuten die

- 1.Spalte: Code (z.B. besagt 1021 VP1, Tag2, Urin1,
oder 3172 VP3, Tag17,Urin3), die
2.Spalte: cAMP-Konzentration (mikromol/100 ml Urin), die
3.Spalte: Urinvolumen (milliliter) und die
4.Spalte: Kreatinin-Konzentration (milligramm/100 ml Urin).

Tab.7 : Meßergebnisse

1021	0.47	605	192	1061	1.50	550	297
1022	0.58	160	206	1062	0.80	180	193
1023	0.13	480	108	1063	0.69	310	179
2021	1.09	360	272	2061	1.00	510	259
2022	1.22	130	267	2062	0.88	250	168
2023	0.57	195	247	2063	0.79	270	159
3021	0.39	590	181	3061	0.63	780	164
3022	0.96	130	281	3062	0.60	210	186
3023	0.74	190	225	3063	0.27	580	91
1031	1.37	570	267	1071	0.72	560	273
1032	0.70	155	209	1072	0.69	150	295
1033	1.22	235	214	1073	0.59	280	202
2031	2.31	360	360	2071	0.41	570	263
2032	1.31	120	319	2072	0.47	170	227
2033	1.61	280	171	2073	0.43	620	78
3031	1.16	565	206	3071	0.57	780	226
3032	0.12	170	185	3072	1.09	160	225
3033	0.30	420	106	3073	0.14	580	105
1041	0.65	500	194	1081	0.38	730	242
1042	0.22	175	158	1082	0.52	160	258
1043	1.23	245	158	1083	0.87	185	215
2041	0.83	540	204	2081	0.79	500	292
2042	0.71	125	204	2082	0.40	200	166
2043	0.82	240	145	2083	0.51	225	159
3041	0.19	1180	77	3081	0.51	650	250
3042	2.26	160	209	3082	0.48	180	192
3043	1.16	410	106	3083	0.19	450	102
1051	0.79	525	271	1091	1.03	510	354
1052	0.34	190	153	1092	0.59	180	212
1053	0.86	240	161	1093	1.30	190	245
2051	0.47	530	221	2091	1.01	370	376
2052	1.04	150	183	2092	1.35	160	255
2053	2.34	285	136	2093	0.36	265	238
3051	0.96	745	177	3091	0.49	620	286
3052	0.46	140	222	3092	0.97	150	229
3053	0.92	470	110	3093	0.44	330	172

1101	1.14	465	363
1102	0.58	190	300
1103	0.60	240	178
2101	0.53	435	324
2102	0.83	230	229
2103	0.08	260	121
3101	0.13	735	161
3102	1.26	190	180
3103	0.13	490	86

1111	0.41	550	287
1112	0.15	170	195
1113	0.80	280	176
2111	0.39	770	171
2112	0.26	195	199
2113	0.09	290	258
3111	0.57	700	247
3112	0.61	175	245
3113	0.13	310	137

1121	0.67	435	374
1122	1.03	165	245
1123	1.55	235	272
2121	1.47	550	299
2122	1.54	110	264
2123	1.76	200	218
3121	0.95	710	242
3122	1.69	160	253
3123	0.60	280	120

1131	1.64	540	237
1132	1.30	200	192
1133	1.44	290	183
2131	1.72	530	260
2132	1.30	240	174
2133	1.04	270	181
3131	0.58	670	176
3132	0.41	200	197
3133	0.56	410	108

1141	1.06	430	270
1142	0.69	185	215
1143	0.85	225	235
2141	1.27	530	239
2142	0.23	210	155
2143	0.48	340	119
3141	0.53	730	174
3142	0.53	160	219
3143	0.38	355	158

1151	0.33	490	289
1152	1.35	160	197
1153	0.33	250	208
2151	0.75	610	241
2152	0.75	180	167
2153	0.37	230	196
3151	0.92	910	185
3152	0.62	170	170
3153	0.49	505	88

1161	1.11	610	226
1161	1.04	110	186
1163	0.85	210	215
2161	0.68	615	233
2162	0.36	220	148
2163	0.21	230	206
3161	0.99	610	211
3162	0.28	195	189
3163	0.35	300	171

1171	0.45	530	254
1172	0.23	160	226
1173	0.49	220	212
2171	0.55	585	220
2172	0.33	180	202
2173	0.11	310	134
3171	0.53	595	230
3172	0.80	170	207
3173	0.07	400	117

1181	1.11	370	300
1182	0.50	155	251
1183	0.46	230	192
2181	0.27	600	209
2182	0.26	200	152
2183	0.11	325	148
3181	0.36	780	135
3182	0.41	370	123
3183	0.72	310	167

1191	0.97	490	269
1192	0.28	150	219
1193	1.11	205	215
2191	0.83	530	225
2192	0.40	210	169
2193	0.43	420	100
3191	1.38	620	176
3192	1.54	170	184
3193	0.52	490	79

1201	1.63	460	277
1202	1.32	130	191
1203	1.43	200	209
2201	1.54	630	177
2202	1.13	180	120
2203	1.28	185	189
3201	1.14	620	166
3202	1.46	200	156
3203	0.67	515	92

1211	1.78	440	329
1212	1.67	150	242
1213	1.72	245	198
2211	1.73	490	238
2212	1.32	230	139
2213	0.92	450	125
3211	0.73	650	195
3212	0.75	180	198
3213	0.37	520	108

1221	0.77	758	185
1222	0.80	210	196
1223	0.50	315	166
2221	1.07	470	241
2222	0.78	240	128
2223	0.58	230	170
3221	1.45	470	252
3222	1.14	150	186
3223	0.35	315	102

1231	2.18	470	305
1232	1.11	130	310
1233	1.06	225	193
2231	1.67	470	231
2232	0.57	250	125
2233	1.05	225	170
3231	0.71	440	256
3232	0.65	165	226
3233	0.82	360	119

1241	1.23	410	324
1242	0.70	145	260
1243	0.85	255	212
2241	0.83	420	263
2242	0.77	165	196
2243	0.78	270	157
3241	0.64	535	184
3242	0.67	180	165
3243	1.01	345	139

1251	1.24	495	256
1252	2.16	175	207
1253	0.68	330	146
2251	1.19	565	199
2252	1.33	180	169
2253	0.96	240	128
3251	1.03	725	154
3252	1.08	310	124
3253	1.06	365	154

1261	2.02	490	258
1262	1.15	180	152
1263	1.41	275	148
2261	1.16	470	190
2262	1.98	225	243
2263	0.88	255	99
3261	1.37	640	42
3262	1.00	310	137
3263	0.44	410	81

1271	0.94	500	173
1272	1.06	145	182
1273	0.40	310	116
2271	1.27	555	212
2272	0.48	190	118
2273	0.99	230	132
3271	1.08	570	154
3272	1.12	155	163
3273	0.87	320	109

1281	1.09	560	215
1282	1.18	160	224
1283	0.56	310	151
2281	1.76	510	230
2282	0.56	210	145
2283	0.68	385	111
3281	1.78	550	198
3282	0.98	180	170
3283	0.47	680	70

1291	1.46	535	216
1292	1.22	140	250
1293	0.91	210	193
2291	1.71	520	193
2292	1.20	185	165
2293	1.14	175	193
3291	1.36	510	221
3292	0.96	145	198
3293	0.38	425	85

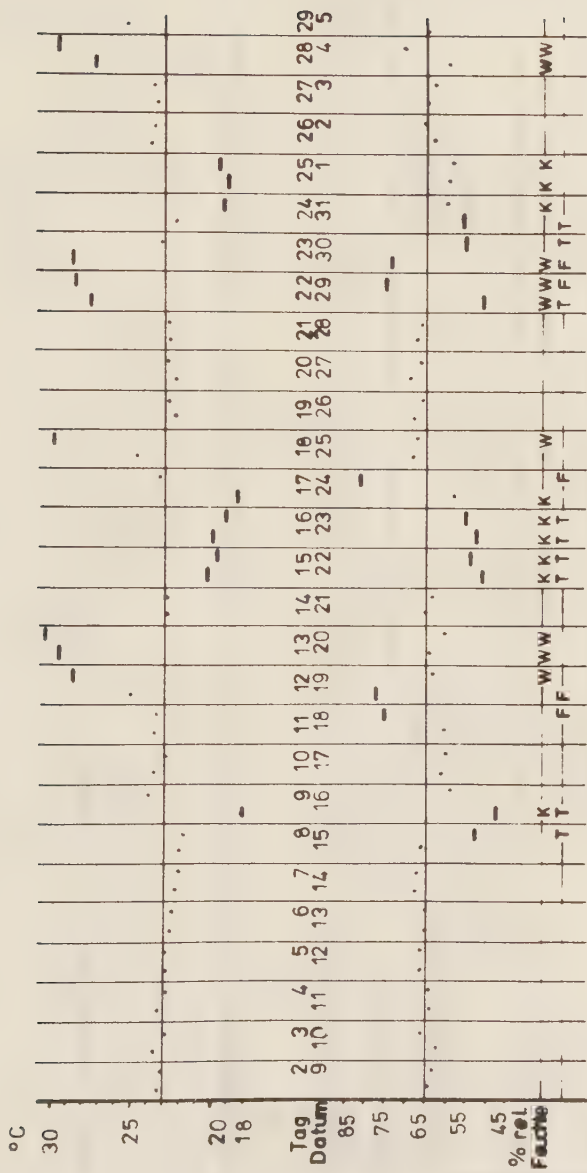


Abb.2 : Darstellung der Temperatur (W = Warm, K= Kalt) bzw. Feuchtigkeit (F = Feucht, T = Trocken) in der Zeit von 8:30-9:30 und 18:30-19:30 während der Versuchsdauer

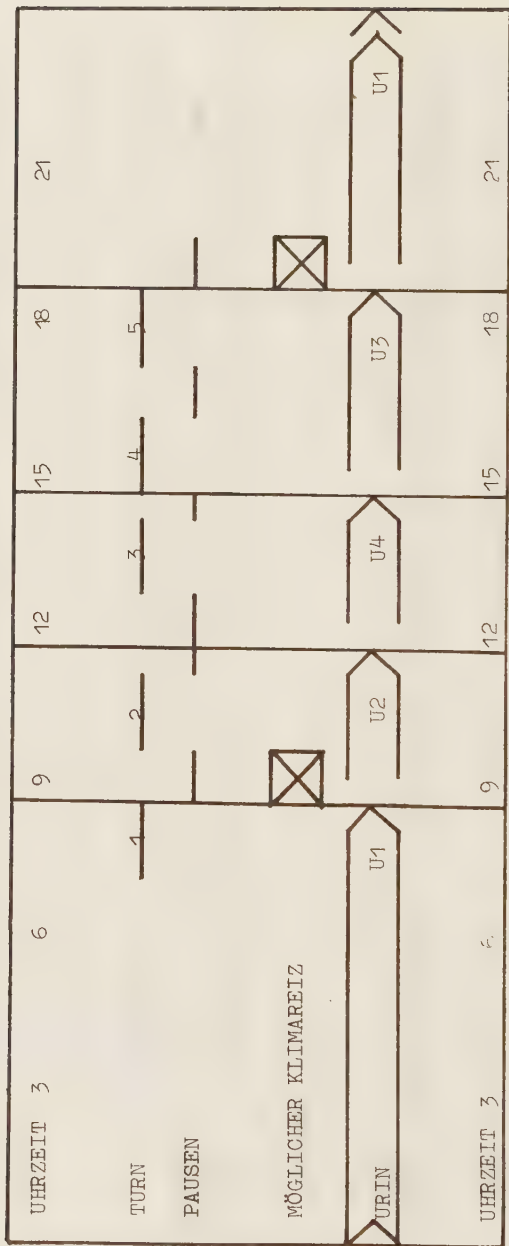


Abb.3 : Tagesablauf im Zusammenhang mit den Urinsammelperioden

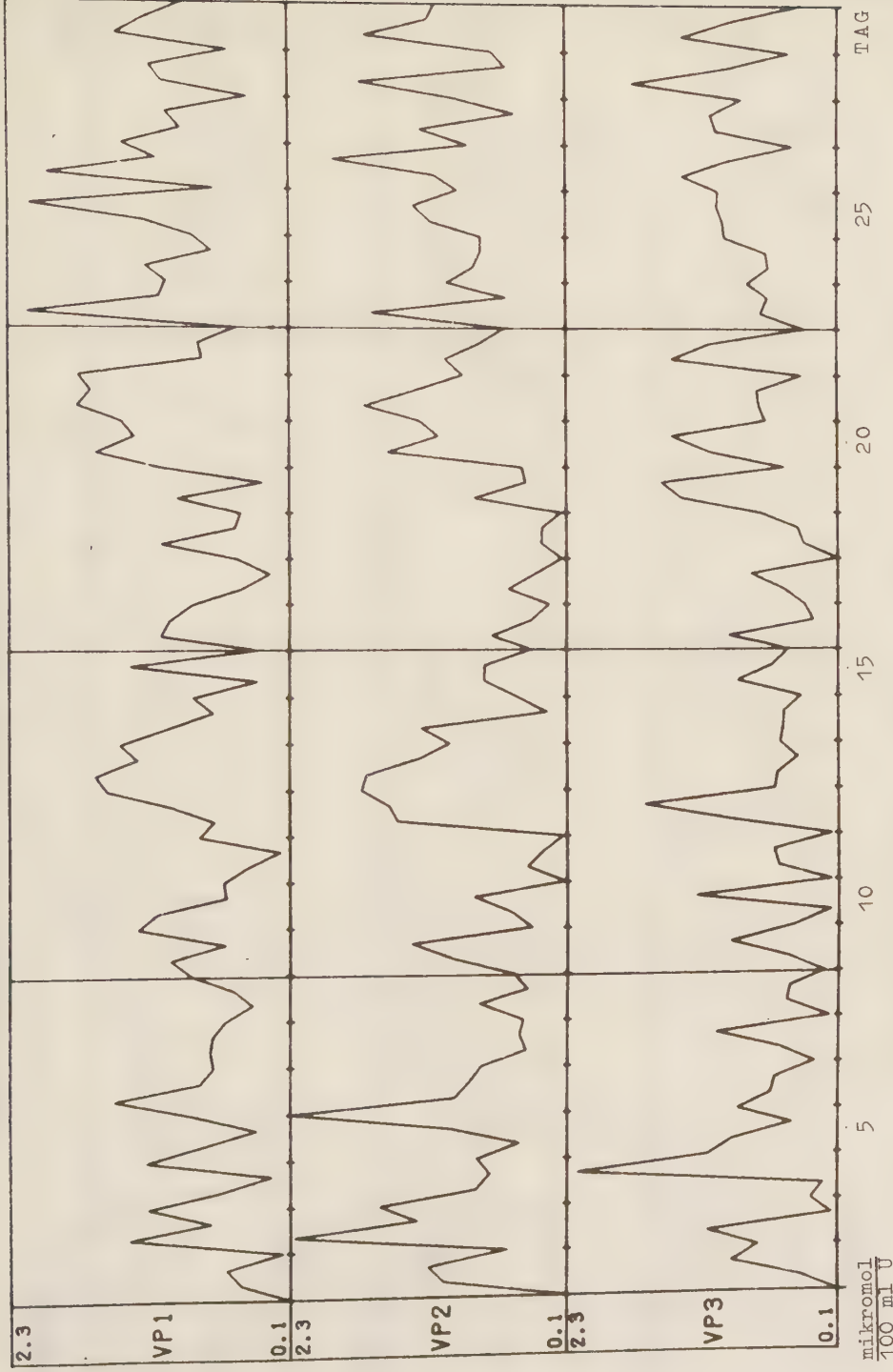


Abb. 1a : Darstellung der cAMP-Konzentration (3-Bstermine U1/U2/U3) gegen die Zeit

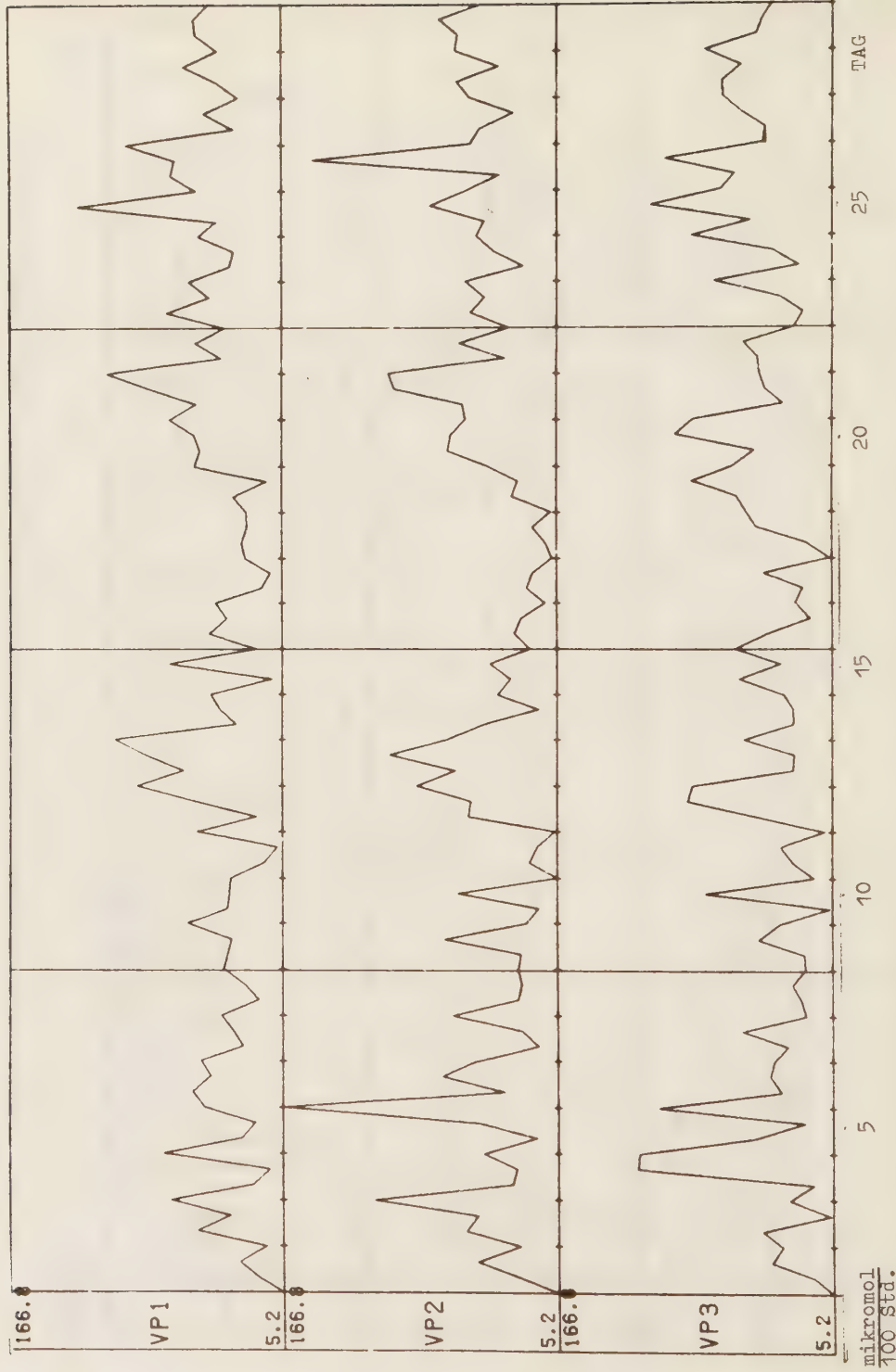


Abb. 5a : Darstellung der cAMP-Rate (Meßtermine U1/U2/U3) gegen die Zeit

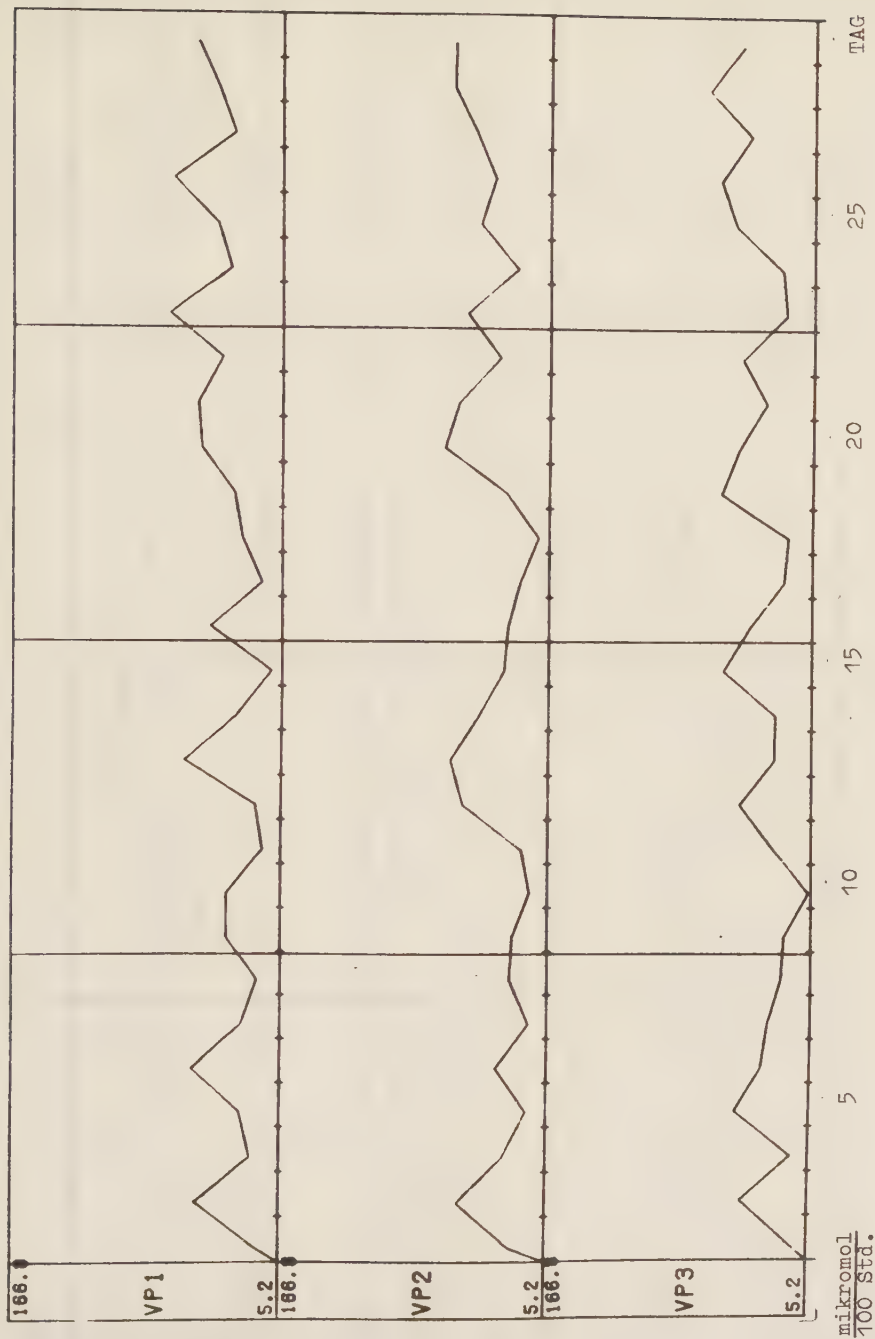


Abb. 5a1 : Darstellung der cAMP-Rate (Meßtermin Urin 1) gegen die Zeit

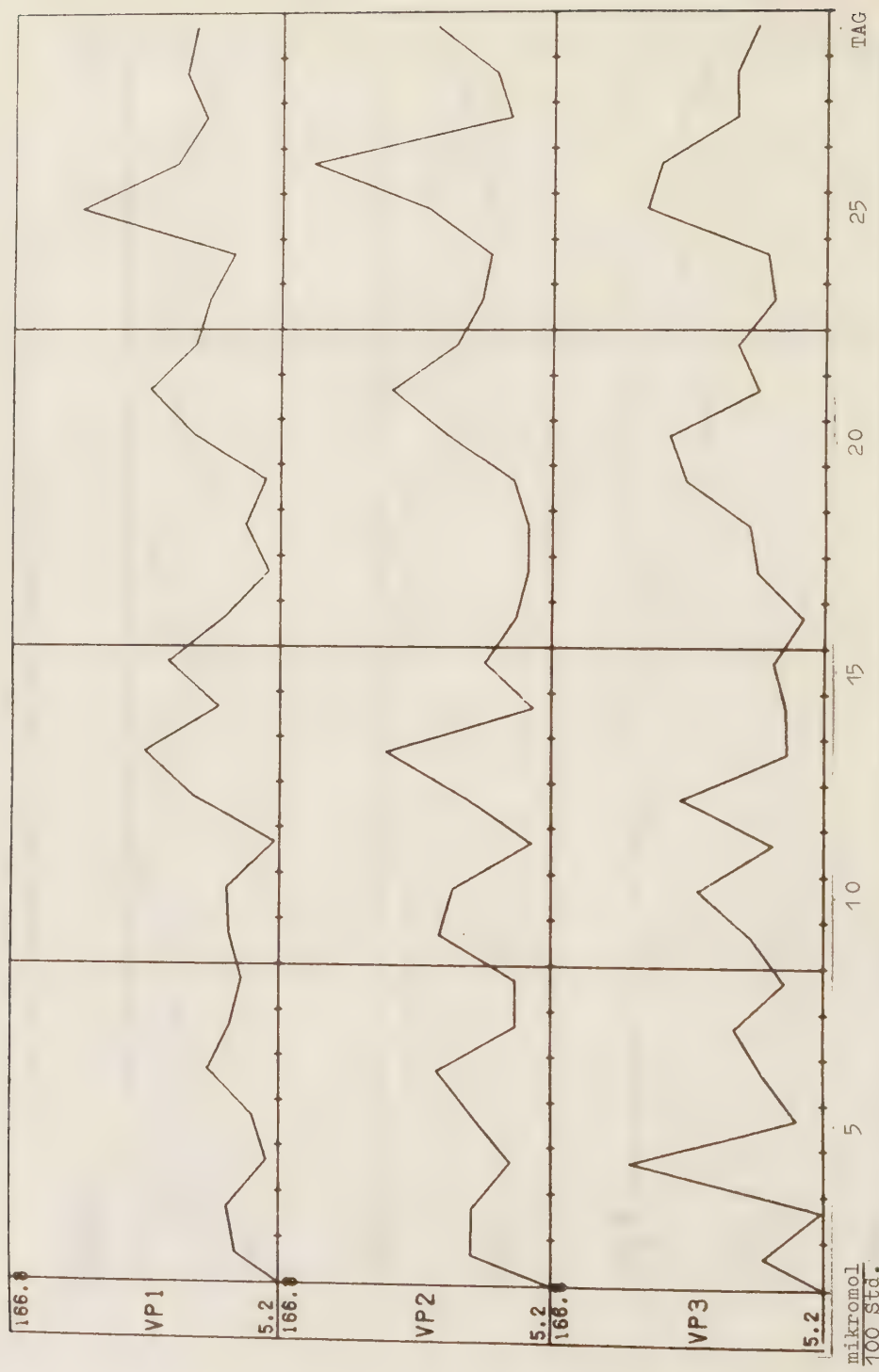


Abb.5a2 : Darstellung der cAMP-Rate (Meßtermin Urin 2) gegen die Zeit

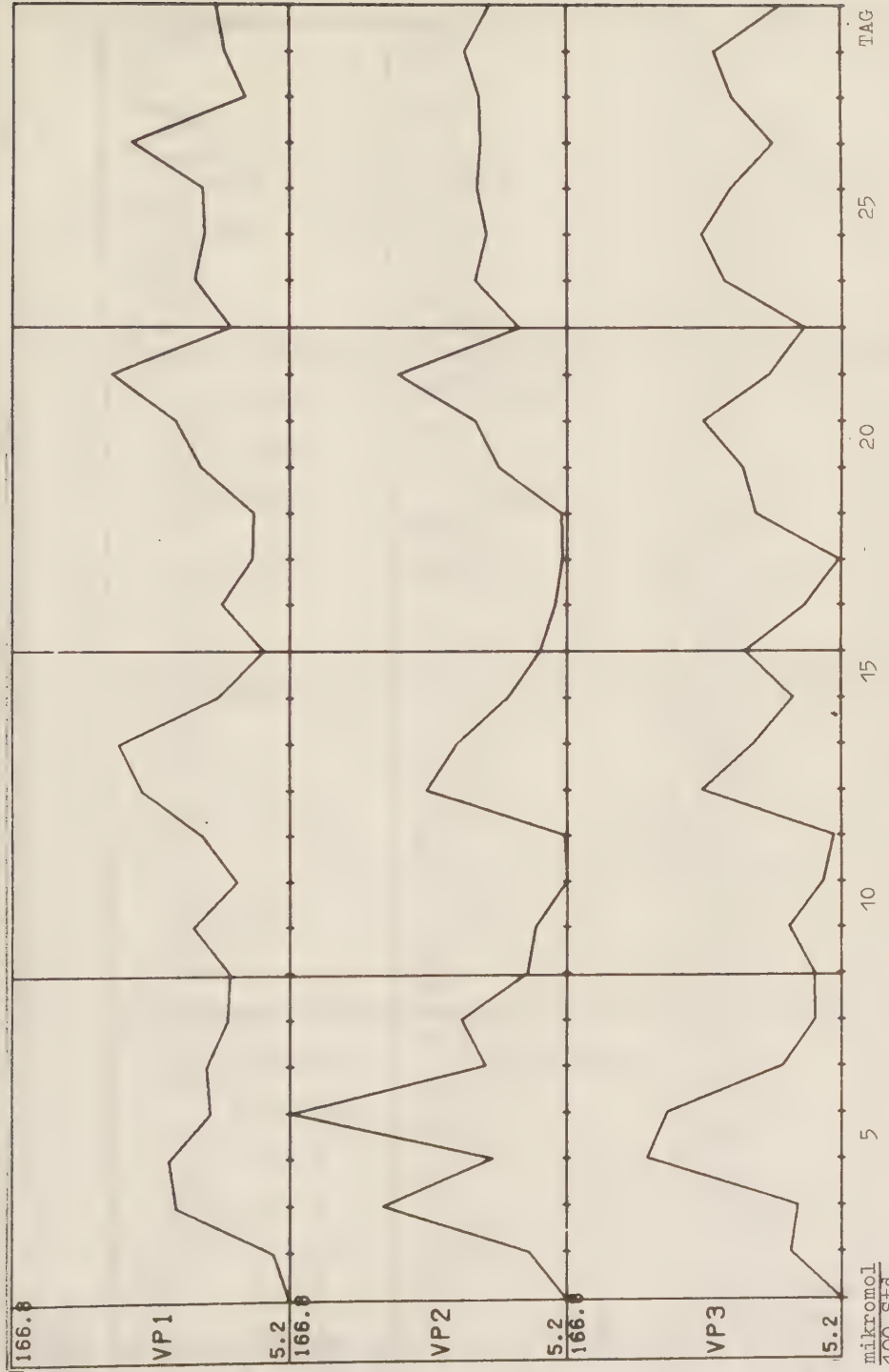


Abb. 5a3 : Darstellung der cAMP-Rate (Meßtermin Urin 3) gegen die Zeit

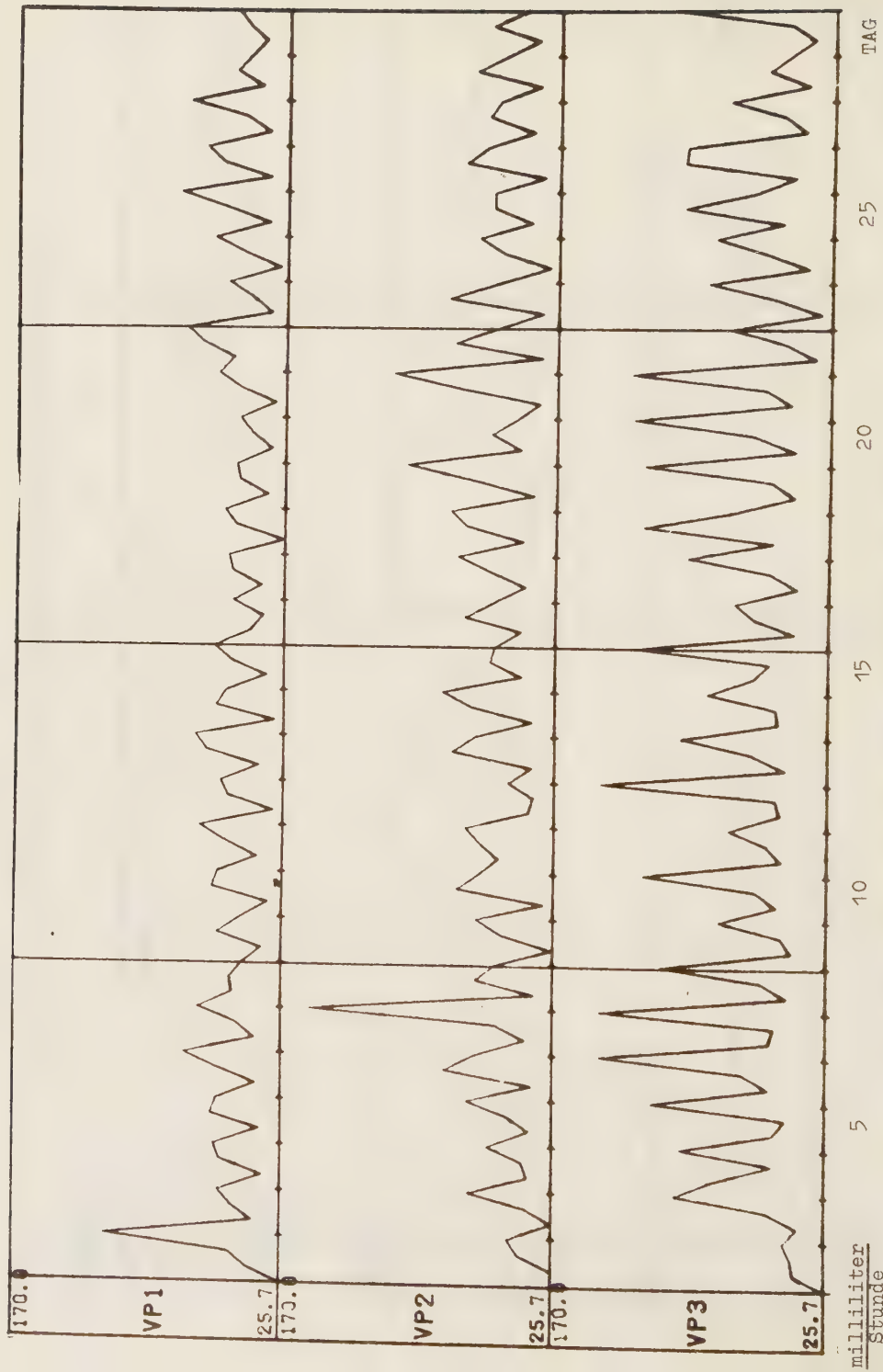


Abb.6a : Darstellung der Urin-Rate (Mestermine U1/U2/U3) gegen die Zeit

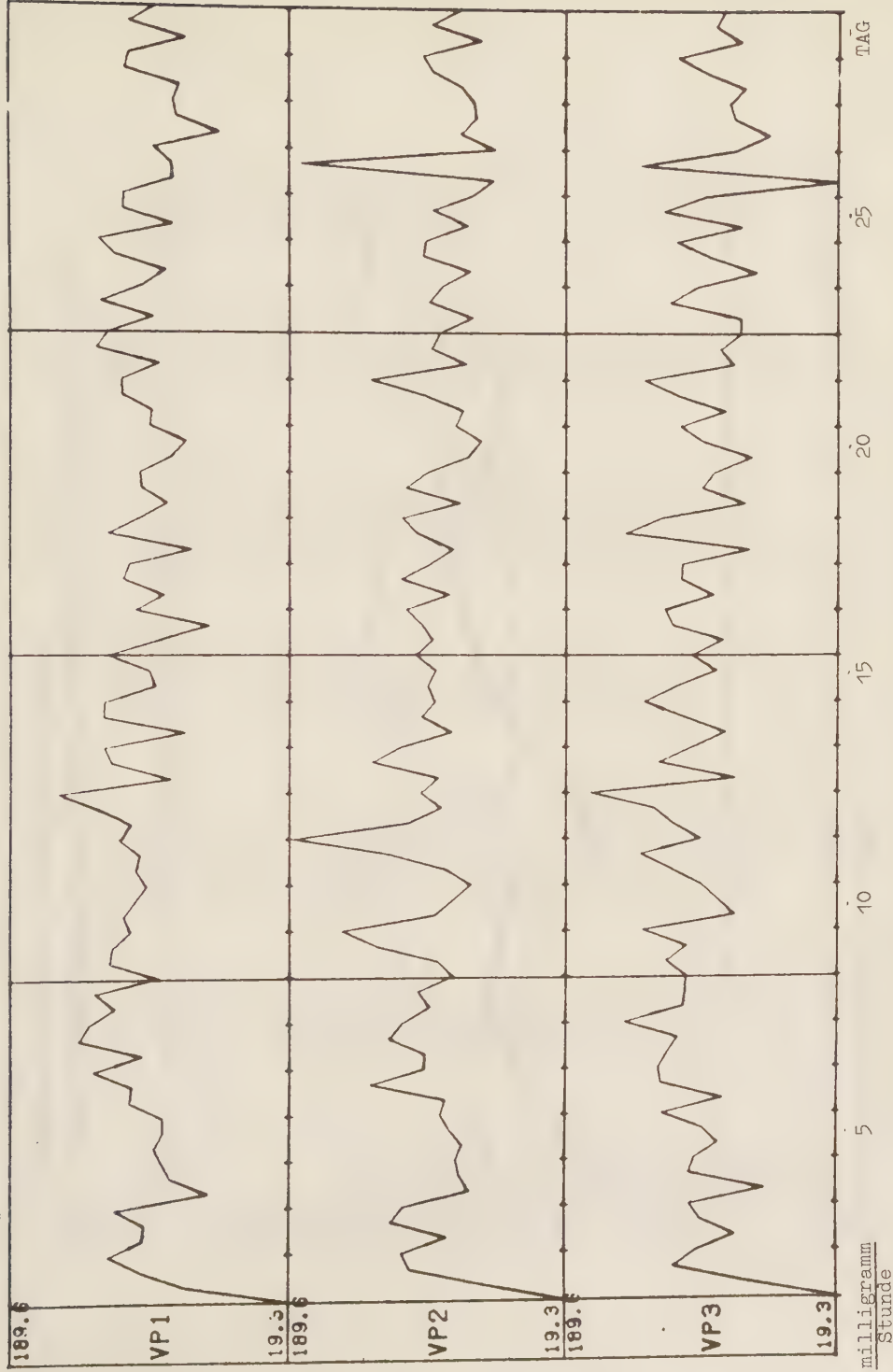


Abb.7a : Darstellung der Kreatinin-Rate (Meßtermine U1/U2/U3) gegen die Zeit

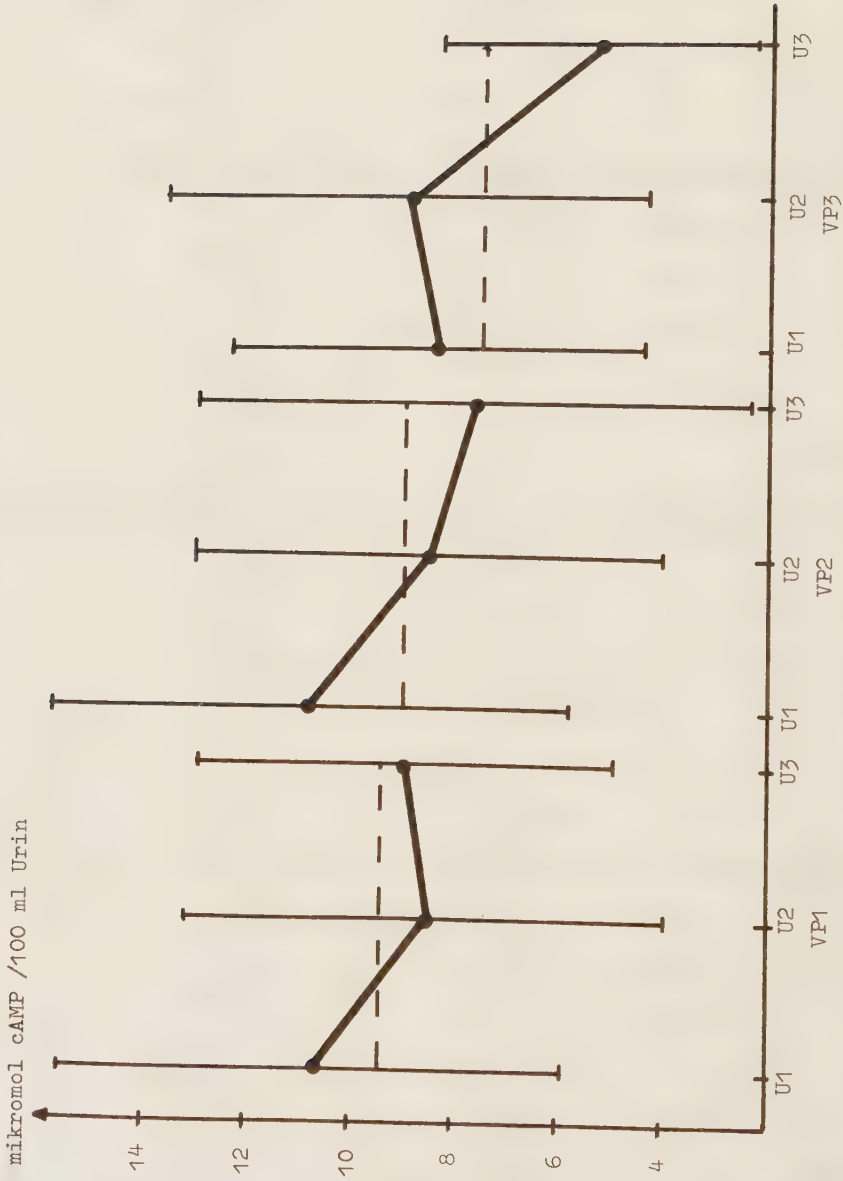


Abb.4b : Darstellung der Mittelwerte der cAMP-Konzentration pro Meßtermin samt Standardabweichung sowie Gesamttagesmittelwert

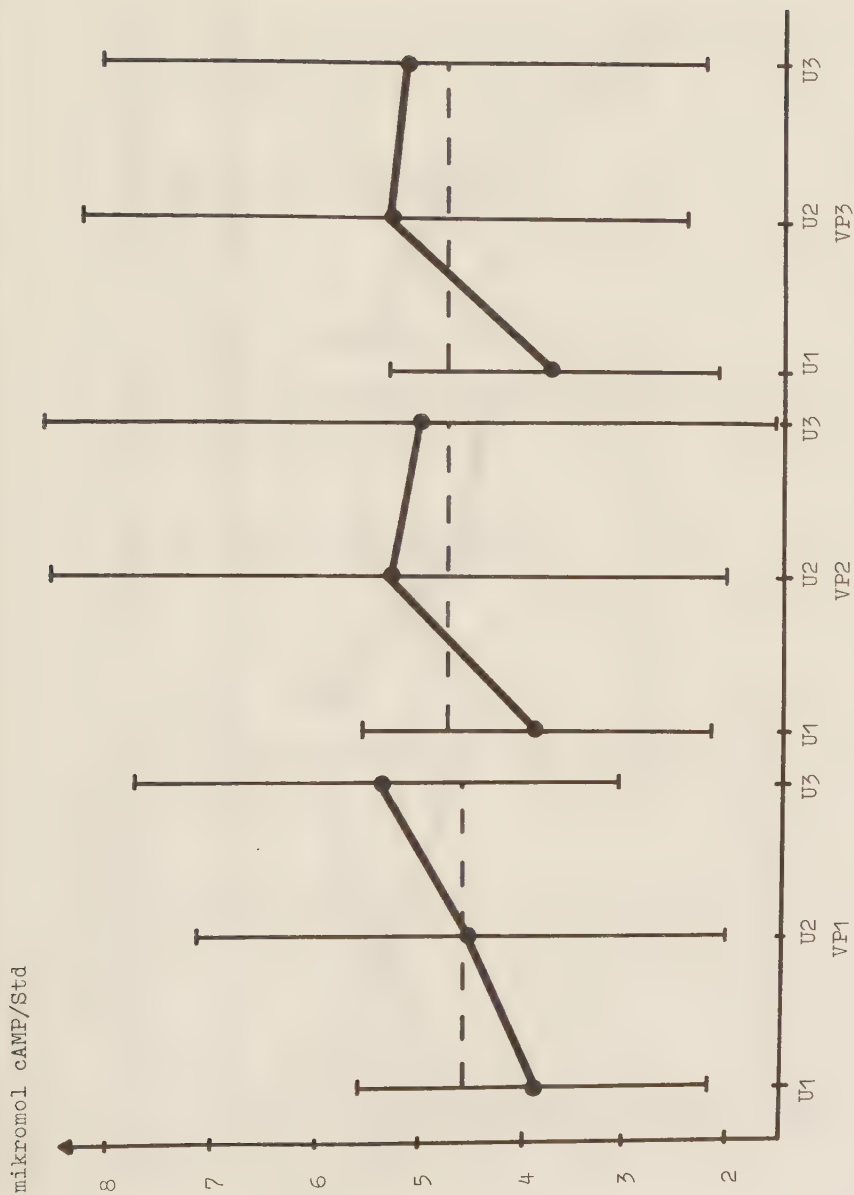


Abb. 5b : Darstellung der Mittelwerte der cAMP-Rate pro Meßtermin samt Standardabweichung sowie Gesamttagessmittelwert

milliliter Urin /Std

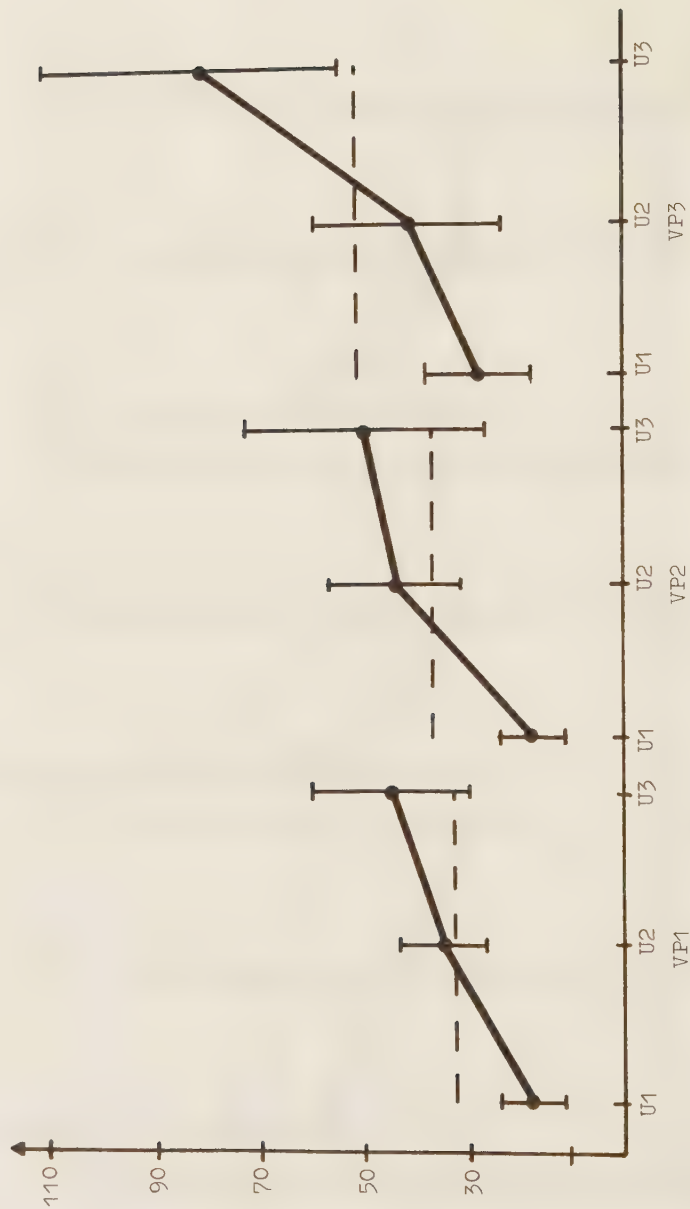


Abb.6b : Darstellung der Mittelwerte der Urin-Rate pro Meßtermin samt Standardabweichung sowie Gesamttagesmittelwert

milligramm Kreatinin / Stunde

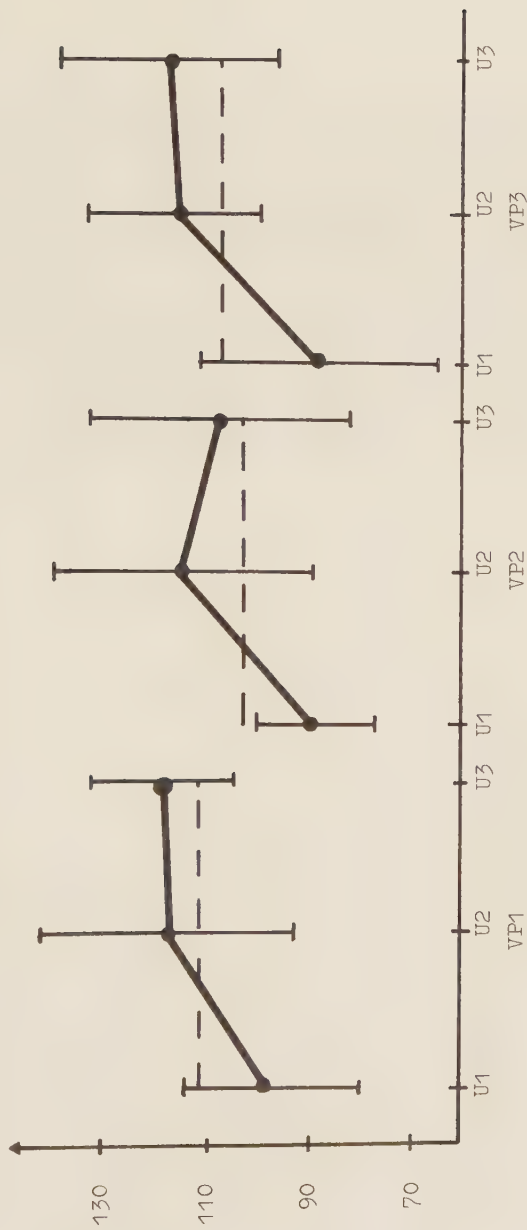


Abb.7b : Darstellung der Mittelwerte der Kreatinin-Rate pro Meßtermin samt Standardabweichung sowie Gesamttagesmittelwert

Danksagung

Für die Überlassung des Themas, die freundliche Unterstützung bei der Durchführung des Versuchs und die wertvollen Anregungen beim Abfassen dieser Arbeit möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Dipl.-Phys.K.Dirnagl, Herrn Prof.Dr.H. Drexel und Herrn Dr.H.Pratzel bedanken.

Ferner gilt mein Dank den Mitarbeitern des Instituts sowie meinen Kommilitonen, die am Gesamtversuch mitbeteiligt waren.

Lebenslauf

Am 20.9.1949 wurde ich, Norbert Maria Krämer, als drittes Kind des Obergeringieurs Karl Krämer und dessen Ehefrau Elfi in München geboren.

Nach 5 Jahren Volksschule besuchte ich von 1960 bis 1969 das neusprachliche Albert-Einstein Gymnasium in München (Reifeprüfung 1969).

Vom WS 1969/70 bis zum SS 1975 studierte ich Medizin an der Universität München (naturwissenschaftliche Vorprüfung SS 70, ärztliche Vorprüfung SS 72) und an der Technischen Universität München (ärztliche Prüfung SS 75).

Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent am Krankenhaus München Schwabing tätig.

